



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Departamento de Física

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

Andreia Sofia Barros Miranda Pereira

Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa para
obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Biomédica

Orientador:

Prof. Doutor Mário Forjaz Secca

LISBOA

2008

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus orientadores por terem proposto este tema tão interessante para dissertação. Ao Prof. Doutor Mário Forjaz Secca pelo apoio e motivação que me transmitiu ao longo da realização deste projecto e à Dra. Teresa Palma, pois este trabalho não seria possível sem a sua orientação, estímulo e disponibilidade.

Não poderia deixar de agradecer aos meus amigos e colegas do laboratório mas queria destacar o apoio da Vanessa, Ana Celina, Cláudia, Filipa e Joana pelas palavras amigas nestes últimos meses e sem as quais tudo teria sido mais difícil.

Aos meus pais, bem como a todos os familiares que sempre me apoiaram e incentivaram.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	2
Índice.....	3
Índice de Imagens.....	5
Índice de Tabelas.....	6
Lista de abreviaturas.....	7
Resumo.....	8
Abstract.....	9
Capítulo 1 – Introdução.....	10
Capítulo 2 – Fisiologia e Anatomia Cerebral.....	12
2.1 Divisão do Sistema Nervoso.....	12
2.1.1 Sistema Nervoso Central.....	12
2.1.2 Sistema Nervoso Periférico.....	15
2.2 Tecido Nervoso.....	16
2.3 Divisões na Substância Branca.....	17
Capítulo 3 – A Doença de Alzheimer.....	18
3.1 Patologia.....	18
3.2 Sintomas.....	19
3.3 Etiologia.....	20
3.4 Tratamento.....	20
Capítulo 4 – A Imagem por Ressonância Magnética.....	21
4.1 Fundamentos da Imagem por Ressonância Magnética.....	21
4.1.1 Noção de tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede (T_1) e tempo de relaxação transversal ou spin-spin (T_2).....	22
4.2 Formação de Imagem.....	23
4.3 A Imagem de Tensor de Difusão.....	25
Capítulo 5 – Metodologia.....	30
5.1 Caracterização da amostra.....	30
5.1.1 Critérios de selecção.....	30
5.1.2 Critérios de exclusão.....	31
5.2 Aquisição de dados.....	31

5.3 Descrição do software.....	32
5.4 Tratamento de Dados.....	33
Capítulo 6 – Apresentação e Análise dos resultados.....	34
6.1 Medições.....	34
6.1.1 Vista Axial.....	35
6.1.2 Vista coronal.....	36
6.1.3 Correspondência entre o plano axial e o plano coronal.....	38
6.2 Análise Comparativa entre os dois Hemisférios.....	43
6.2.1 Análise dos Resultados no Hemisfério Direito.....	44
6.2.2 Análise dos Resultados no Hemisfério Esquerdo.....	46
6.3 Análise Comparativa dos Resultados no Total.....	48
6.4 Problemas Enfrentados.....	50
Capítulo 7 – Discussão dos Resultados.....	52
Capítulo 8 – Conclusões e Perspectivas Futuras.....	55
Capítulo 9 – Bibliografia.....	57
Apêndice 1 – Equações da Imagem por tensor de difusão.....	58
Anexos.....	59

ÍNDICE DE IMAGENS

Figura 2.1 - Organização do Sistema Nervoso Central[1].....	12
Figura 2.2 - Representação da substância branca e da substância cinzenta no cérebro[3]...	13
Figura 2.3 - Representação dos lobos nos hemisférios cerebrais[4].....	14
Figura 2.4 - Estrutura de um neurónio.....	16
Figura 3.1 - Teoria de como ocorre lesão na célula na Doença de Alzheimer[5].....	19
Figura 4.1 - Imagens de RM ponderadas em densidade protónica (DP), T_1 e T_2 [6].....	24
Figura 4.2 - Representação do esquema spin-eco[7].....	25
Figura 4.3 - Representação do movimento browniano ao longo das fibras nervosas[8].....	26
Figura 4.4 - Representação de um tensor de difusão.....	26
Figura 4.5 - Representação da elipsóide, estando assinalados os seus vectores próprios e vectores próprios.....	27
Figura 5.1 - Interface do MedINRIA.....	33
Figura 6.1 - Vista axial do Lobo Parietal.....	35
Figura 6.2 - Vista axial do Lobo Frontal (1,2) e do Girus Cingulato Posterior (3,4).....	35
Figura 6.3 - Vista axial do Corpo Caloso: (1) joelho; (2) esplénio e das áreas pericalosas (3,4,5,6).....	35
Figura 6.4 - Vista axial da Cápsula Interna.....	35
Figura 6.5 - Vista axial do Lobo Occipital (1,2) e do Lobo Temporal (3,4).....	36
Figura 6.6 - Vista coronal do Lobo Parietal.....	36
Figura 6.7 - Vista coronal do Lobo Frontal (1,2) e das áreas pericalosas (3,4).....	36
Figura 6.8 - Vista coronal do Joelho do Corpo Caloso	37
Figura 6.9 - Vista coronal das áreas pericalosas.....	37
Figura 6.10 - Vista coronal do Corpo Caloso: (1) esplénio e do Girus Cingulato Posterior (2,3).....	37
Figura 6.11 - Vista coronal da Cápsula Interna.....	37
Figura 6.12 - Vista coronal do Lobo Occipital.....	38
Figura 6.13 - Vista coronal do Lobo Temporal.....	38

Figura 6.14 - Referência cruzada para o Lobo Parietal.....	38
Figura 6.15 - Referência cruzada para o Lobo Frontal.....	39
Figura 6.16 - Referência cruzada para as áreas pericalosas anteriores.....	39
Figura 6.17 - Referência cruzada para o Joelho do Corpo Caloso.....	40
Figura 6.18 - Referência cruzada para as áreas pericalosas posteriores.....	40
Figura 6.19 - Referência cruzada para o Esplénio do Corpo Caloso.....	41
Figura 6.20 - Referência cruzada para o Girus Cingulato Posterior.....	41
Figura 6.21 - Referência cruzada para a Cápsula Interna	42
Figura 6.22 - Referência cruzada para o Lobo Occipital.....	42
Figura 6.23 - Referência cruzada para o Lobo Temporal.....	43
Figura 6.24 - Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.....	44
Figura 6.25 - Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.....	45
Figura 6.26 - Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.....	46
Figura 6.27 - Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.....	47
Figura 6.28 - Valores de FA nas regiões de substância branca	49
Figura 6.29 - Valores de ADC nas regiões de substância branca	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 5.1 – Tabela informativa das características dos diferentes grupos estudados.....	30
Tabela 5.2 – Parâmetros de aquisição das imagens de tensor de difusão.....	31
Tabela 6.1 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.....	44
Tabela 6.2 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.....	45

Tabela 6.3 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.....	46
Tabela 6.4 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.....	47
Tabela 6.5 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas.....	48
Tabela 6.6 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC: *Apparent Diffusion Coefficient*
 DA: Doença de Alzheimer
 DCL: Défice Cognitivo Ligeiro
 DTI: *Diffusion Tensor Imaging*
 DP: Densidade Protónica
 FA: *Fractional Anisotropy*
 FID: *Free Induction-Decay*
 FOV: *Field of View*
 IRM: Imagem por Ressonância Magnética
 MCI: *Mild Cognitive Impairment*
 RA: *Relative Anisotropy*
 RF: Radio-frequência
 RM: Ressonância Magnética
 ROI: *Region of interest*
 SNC: Sistema Nervoso Central
 SNP: Sistema Nervoso Periférico
 TE: Tempo de Eco
 TR: Tempo de Repetição
 VR: Rácio de Volume

RESUMO

A Imagem de Tensor de Difusão tem sido uma das grandes novidades em IRM. É uma técnica que tem vindo a obter bastante sucesso no estudo de doenças neurodegenerativas, pois permite caracterizar a estrutura dos feixes de substância branca, a partir da determinação da magnitude e direcção da difusão das moléculas de água. Esta técnica permite obter valores do ADC¹ (Coeficiente de Difusão Aparente) e da FA² (Anisotropia Fraccional).

O presente trabalho, consistiu na análise desses valores obtidos em localizações específicas do cérebro com o método das regiões de interesse (ROI's) e posterior comparação entre os diferentes grupos de doentes com alterações de memória.

Após a realização deste projecto, foi possível verificar-se que no grupo de MCI³ os valores de FA diminuía significativamente na cápsula interna e no lobo temporal. Os valores do ADC eram significativamente mais elevados nas áreas pericalosas e no girus cingulato posterior.

Pode-se então concluir, que a Imagem de Tensor de difusão é uma técnica promissora no estudo de doenças neurodegenerativas, e que os valores de FA e ADC permitem a detecção de alterações na substância branca na progressão da Doença de Alzheimer.

¹Do Inglês: Fractional Anisotropy

²Do Inglês: Diffusion Tensor Imaging

³Do Inglês: Mild Cognitive Impairment

ABSTRACT

Diffusion Tensor Image (DTI) has been one of the biggest news in MRI. It's a technique that has been showing success in the study of neurodegenerative diseases, because it allows the characterization of the white matter tracts, by determination of the magnitude and direction of the movement of water molecules. This technique allows obtaining ADC (Apparent Diffusion Coefficient) and FA (Fractional Anisotropy) values.

The present work, consisted in the analysis of those values in specific localizations of the brain with the regions of interest (ROI's) method and posterior comparison between patients with memory damages.

After the realization of this project, we verify that in the MCI group the values of fractional anisotropy (FA) were significantly decreased in the internal capsule and in the temporal lobe. The values of the apparent diffusion coefficient (ADC) were significantly increased in the pericallosal areas and in the posterior cingulate gyrus.

In conclusion, Diffusion Tensor Image appears to be a promising technique in the study of neurodegenerative diseases, and the values of FA and ADC provide an early detection of white matter changes in the progression of Alzheimer disease.

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível e com causas e tratamentos ainda desconhecidos. Caracteriza-se clinicamente pela perda progressiva da memória.

A fase transicional entre o estado normal e o da doença de Alzheimer em que são detectados distúrbios cognitivos foi definido como MCI (Defeito Cognitivo Ligeiro). Indivíduos com MCI têm uma maior probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer nos anos seguintes mas nem todas as pessoas diagnosticadas com MCI desenvolvem a doença. As funções cognitivas como a atenção e a memória dependem da cooperação de várias regiões do cérebro que estão ligadas por fibras da substância branca, pelo que seria de esperar que na Doença de Alzheimer se verifiquem lesões e disfunção na substância branca.

A Imagem de Ressonância Magnética pode ser tornada sensível à difusão microscópica das moléculas de água através da técnica de Imagem por Tensor de Difusão (DTI), permitindo a avaliação da integridade estrutural da substância branca, a partir da determinação dos parâmetros de difusão da água nessa substância. Esta técnica permite obter valores do ADC (Coeficiente de Difusão Aparente), que reflectem a difusibilidade molecular na presença de restrições, e da FA (Anisotropia Fraccional), que indica o quão direccionada é a difusão.

O presente trabalho consistiu na análise e comparação desses valores obtidos em várias regiões do cérebro para diferentes grupos com perturbações da memória.

Para uma melhor compreensão do trabalho e posteriormente uma correcta interpretação dos resultados, inicialmente optou-se por fazer uma abordagem teórica a conceitos ligados à fisiologia e anatomia do cérebro. No segundo capítulo, apresenta-se a descrição da doença de Alzheimer, as principais características, algumas causas possíveis e tratamentos que ajudam a prolongar a vida dos doentes. O terceiro capítulo apresenta uma abordagem geral da imagem por Ressonância Magnética, aprofundando-se a técnica de Imagem por Tensor de Difusão.

A descrição da metodologia da aquisição de dados, tal como do software utilizado é apresentada no quarto capítulo e os resultados obtidos são apresentados no capítulo 5, acompanhados de uma descrição das regiões onde foram efectuadas as medições, bem como uma análise comparativa dos resultados e uma breve referência aos principais problemas encontrados. No capítulo 6, é feita uma discussão dos resultados obtidos procurando interpretar e comentar as situações excepcionais e justificar diferenças dos resultados obtidos. No capítulo 7, apresentamos as conclusões finais e uma apreciação global do trabalho e ainda propostas para otimizar os resultados obtidos e eventualmente para continuação do estudo desenvolvido.

Este trabalho está inserido num estudo de Alzheimer “Cognitive Impairment in the Aged – A prospective clinical, neuropsychological, NMR and biochemical study” financiado pela Fundação Calouste Gulbenkian.

CAPÍTULO 2 – FISIOLOGIA E ANATOMIA CEREBRAL

2.1 DIVISÃO DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso divide-se em Sistema Nervoso Central (SNC), constituído pelo encéfalo e medula espinhal e Sistema Nervoso Periférico (SNP), formado pelos nervos e gânglios nervosos.

2.1.1 O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O Sistema Nervoso Central recebe, analisa e integra informações. É constituído, de um modo geral, pelo encéfalo e medula espinhal. O encéfalo divide-se em três partes principais, o prosencéfalo (constituído pelos hemisférios cerebrais e o diencéfalo), o mesencéfalo e o rombencéfalo (constituído pelo bulbo raquidiano, a protuberância e o cerebelo).

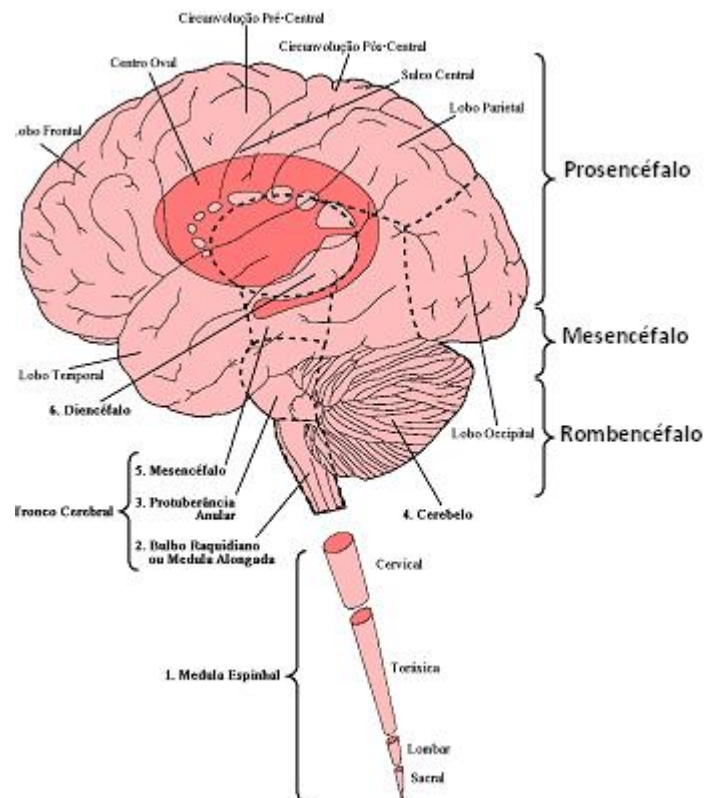


Figura 2.1 – Organização do Sistema Nervoso Central [1].

O cérebro constitui a parte mais desenvolvida e volumosa do encéfalo, é constituído por duas substâncias diferentes: uma branca, que ocupa o centro, e outra cinzenta, que forma o córtex cerebral.

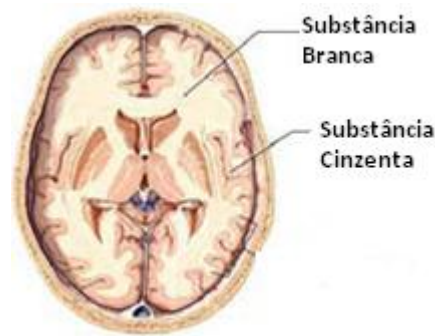


Figura 2.2 – Representação da substância branca e da substância cinzenta no cérebro[3].

A substância cinzenta, que corresponde aos centros nervosos, tem um aspecto acinzentado devido aos corpos celulares dos neurónios que a constituem. Está relacionada com as funções mais sofisticadas de percepção, cognição e motoras. A substância branca é essencialmente constituída por axónios mielinizados e contém muito poucos corpos celulares. A sua cor esbranquiçada provém da bainha de mielina que reveste os axónios. Os feixes de substância branca são tradicionalmente classificados como: fibras de associação, fibras de projecção e fibras comissurais. As fibras de associação ligam áreas corticais de cada hemisfério, e normalmente identificam-se nos mapas coloridos DTI, o cingulum, os fascículos occipito-frontais superior e inferior, o fascículo uncinato, o fascículo superior longitudinal (arqueado) e o longitudinal inferior (occipito-temporal). As fibras de projecção interligam áreas corticais como os núcleos profundos, tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal. Existem fibras de projecção tanto eferentes (corticofugal) como aferentes (corticopetal). As fibras comissurais interligam áreas corticais similares entre hemisférios opostos, incluem o corpo caloso e a comissura anterior e são identificadas nos mapas DTI [2].

Através de uma proeminente ranhura chamada fissura longitudinal, o cérebro é dividido em duas metades, formando dois hemisférios, o direito e o esquerdo. Estes dois hemisférios estão ligados por um espesso feixe de fibras neuronais (axónios) denominado corpo caloso. Este é constituído pelo tronco (Truncus), uma extremidade posterior ou esplénio (Splénium) e uma extremidade anterior ou joelho (Genu), que termina por uma porção afilada que é conhecida por bico (Rostrum)[3].

O hemisfério direito controla o lado esquerdo do corpo e vice-versa, devido a um cruzamento de fibras nervosas no bulbo raquidiano.

Existem em cada hemisfério quatro lobos: o frontal, o parietal, o temporal e o occipital.

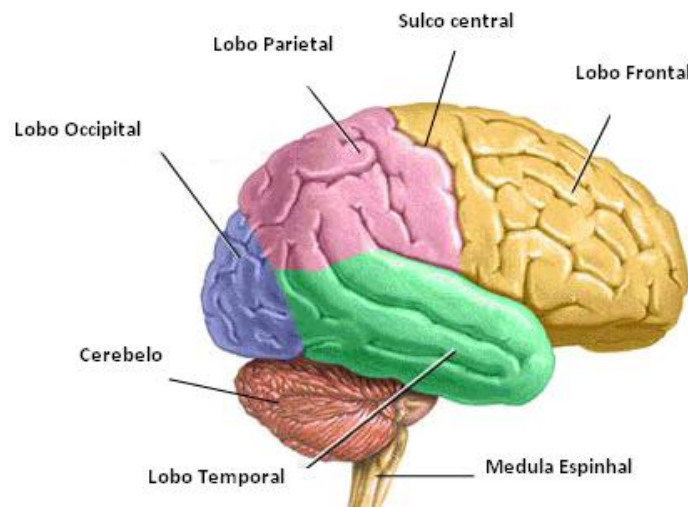


Figura 2.3 – Representação dos lobos dos hemisférios cerebrais[4].

O lobo parietal é separado, anteriormente, do frontal, através do Rego de Rolando e, posteriormente, do occipital, através do Sulco parieto-occipital. Enquanto que o lobo temporal é limitado pelo Rego de Sylvius.

O lobo frontal apresenta três sulcos principais: frontal superior, pré-central e inferior, sendo essencialmente dedicado ao planeamento de acções futuras e ao controlo do movimento.

Na superfície do lobo temporal é possível identificar dois sulcos principais: o temporal inferior e o temporal superior, sendo o responsável pelo processamento da informação auditiva recebida e por alguns aspectos de aprendizagem e memória.

O lobo occipital, ocupa uma porção relativamente pequena da face supero-lateral do cérebro e assume-se como responsável do processamento da informação visual.

Quanto ao lobo parietal, este apresenta dois sulcos principais: o pós-central e o intra-parietal. O sulco intra-parietal separa os lóbulos parietal superior e inferior, sendo que neste último identificam-se os giros supra-marginal e angular, sendo o responsável pelo processamento da informação sensitiva.

O Sistema Límbico agrupa partes do cérebro e diéncefalo. Estruturalmente, o sistema límbico consta de certas áreas corticais cerebrais, incluindo o cíngulo ou girus cingulato, localizado ao longo da superfície interior da fenda inter-hemisférica logo abaixo do corpo caloso, o hipocampo, diversos núcleos, como os núcleos da habénula do epitálamo, partes dos núcleos da base, o hipotálamo, principalmente os corpos mamilares, o córtex olfactivo e

feixes que ligam as várias áreas corticais e gânglios, como o fórnix que faz a conexão do hipocampo com o tálamo e os corpos mamilares [4].

O sistema límbico influencia emoções, respostas viscerais às emoções, a motivação, o humor (estado de espírito), e sensações de dor e prazer.

2.1.2 O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico é formado por nervos encarregados de fazer a comunicação entre o sistema nervoso central e o corpo. Os nervos são feixes de fibras nervosas que podem ser formadas por axónios ou por dendrites.

Os nervos que levam informações da periferia do corpo ao SNC são os nervos aferentes ou sensitivos. Aqueles que transmitem impulsos do SNC para os músculos ou glândulas são nervos eferentes ou motores e existem ainda os nervos mistos, formados por axónios de neurónios sensitivos e motores.

O SNP encontra-se dividido em dois componentes: o sistema nervoso somático e o sistema nervoso autónomo.

O sistema nervoso somático tem como função permitir a comunicação entre os órgãos do sistema nervoso central e os diferentes tecidos e órgãos que constituem o organismo humano.

O sistema nervoso autónomo tem como a função a regulação do organismo, sendo responsável pelos actos involuntários e controlando o funcionamento dos processos internos do corpo. Ao contrário do sistema nervoso somático, que controla processos e actos voluntários, este componente do sistema nervoso controla actos que não conseguimos controlar de forma voluntária, como o batimento cardíaco ou a contracção e dilatação das pupilas.

Trata-se de um sistema nervoso duplo, uma vez que se subdivide em sistema simpático e parassimpático, que possuem funções reguladoras complementares no organismo. O sistema nervoso simpático actua em situações de emergência ou situações em que o organismo se encontra sujeito a um grande stress ou pressão. Enquanto o sistema nervoso parassimpático actua em situações de reduzido stress, ou situações de repouso, de modo a conservar energia.

2.2 TECIDO NERVOSO

O tecido nervoso é constituído pelos neurónios (ou células nervosas) e pelas células neurogliais que se interconectam e de cujo funcionamento, individual e colectivo, depende a actividade global do cérebro.

Os neurónios são considerados a unidade básica do sistema nervoso. Estas são as verdadeiras células condutoras do tecido nervoso, as responsáveis pela recepção e pela transmissão dos impulsos nervosos sob a forma de sinais eléctricos.

Os neurónios podem ter diversos tamanhos e aspectos mas apresentam uma estrutura geral semelhante composta por quatro regiões diferenciadas (ver Figura 2.4):

- O corpo celular, ou soma, onde se localiza o núcleo, tal como todas as estruturas necessárias para a síntese de enzimas e outras moléculas essenciais para a sua sobrevivência;
- As dendrites, que são extensões citoplasmáticas ou prolongamentos especializados em receber e transportar os estímulos sensoriais, dos axónios, e de outros neurónios e possuem múltiplas ramificações, o que lhes permite receber múltiplos estímulos de vários neurónios em simultâneo;
- O axónio responsável pela condução da informação até outros neurónios ou até aos músculos;
- O telodendro que constitui a ramificação terminal do axónio, por onde o impulso passa, para transitar de um neurónio para outro, ou mesmo para outro órgão.

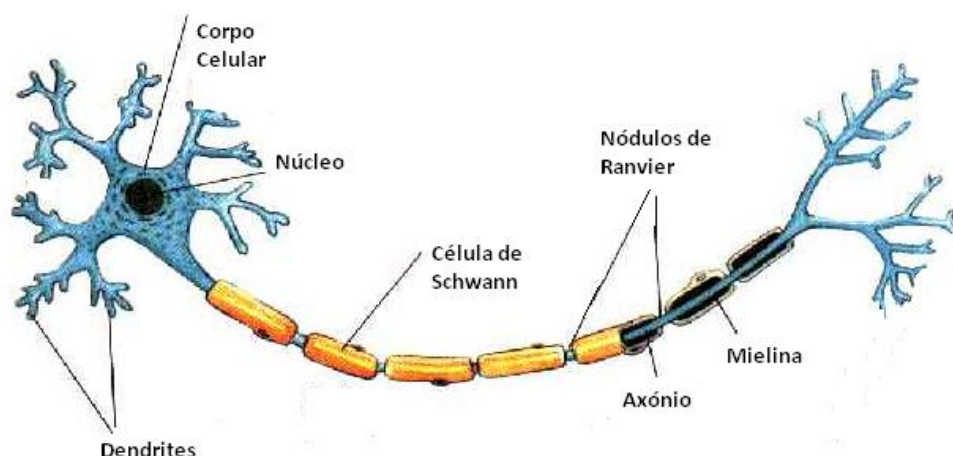


Figura 2.4- Estrutura de um neurónio.

Alguns axónios são revestidos por uma camada de mielina, uma substância esbranquiçada com propriedades isoladoras, fundamental para a correcta transmissão dos impulsos

nervosos. A bainha de mielina, formada pelas células de Schwann (um tipo de células gliais que produz a mielina) regularmente interrompida em regiões a que se dá o nome de nós de Ranvier, que permitem que a propagação eléctrica seja mais rapidamente conduzida.

As células neurogliais têm funções acessórias mas essenciais aos tecidos neuronais. Assim têm como função sustentar os neurónios e participarem em actividades relacionadas com a nutrição, reprodução e defesa do tecido nervoso.

2.3 DIVISÕES NA SUBSTÂNCIA BRANCA

A substância branca pode ser anatomicamente dividida em várias zonas. Neste trabalho para além de medições nos vários lobos e no corpo caloso, foram efectuadas medidas na cápsula interna, que é uma dessas zonas da substância branca.

Os sistemas constituídos por fibras de passagem são denominados cápsulas.

A cápsula interna é uma formação de substância branca situada entre o tálamo óptico e o núcleo caudado, internamente, e o putamen e o globo pálido, externamente. É possível distinguir na cápsula interna cinco segmentos: braço anterior, joelho, braço posterior, segmento retrolenticular e segmento sublenticular. Esta cápsula é a única via obrigatória para as fibras de passagem, que podem ser ascendentes ou descendentes [3]. As vias descendentes ou motoras correspondem a um tipo de vias constituintes da substância branca e podem dividir-se em dois grupos: as vias de motricidade voluntária (vias piramidais), e as vias de motricidade involuntária ou automáticas (também denominadas vias extrapiramidais).

CAPÍTULO 3 – A DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é o tipo mais comum de demência e foi descoberta em 1906 pelo neurologista alemão Alois Alzheimer. É um tipo grave de deterioração mental, que afecta habitualmente pessoas de idade, mas que pode ocasionalmente atingir pessoas abaixo dos 60 anos, tendo como principal consequência a perda de memória.

Como consequência do aumento da esperança de vida, o número de pacientes com doença de Alzheimer e com outros tipos de demência, assim como o número de pessoas idosas que, apesar de não terem demência, sofrem de deterioração cognitiva tem aumentado de forma preocupante nas sociedades.

Um estado intermédio entre o Normal e o de uma pessoa com a doença de Alzheimer, designado MCI, pode muitas vezes ser detectado. Indivíduos com distúrbios cognitivos têm maior probabilidade de desenvolver Alzheimer apesar de nem todas as pessoas diagnosticadas com MCI desenvolverem a doença. Deste modo, averiguando se um paciente apresenta sintomas de deficiência cognitiva que se poderão ou não desenvolver numa doença neurodegenerativa permite iniciar o tratamento o mais cedo possível e proporcionar ao paciente um período mais longo de boa qualidade de vida.

3.1 PATOLOGIA

Na doença de Alzheimer verifica-se uma atrofia geral do cérebro, em resultado da perda de neurónios do córtex cerebral. As circunvoluções tornam-se mais estreitas, e os sulcos mais largos.

No córtex dos doentes de Alzheimer formam-se placas amilóides e tranças neurofibrilares, ambos contendo acumulações de alumínio. As placas amilóides são alargamentos axonais localizados de fibras nervosas em degenerescência, contendo grandes quantidades de proteína beta-amilóide e tranças neurofibrilares, que consistem em filamentos dentro do corpo celular dos neurónios mortos ou a morrer.

Outra proteína, a apolipoproteína-E (apo-E), que se liga com a proteína beta-amilóide, e que se sabe transportar o colesterol no sangue, foi também associada à doença de Alzheimer. A apo-E está envolvida na regulação da fosforilação de outra proteína, a tau, que, por sua vez, está envolvida na formação de microtúbulos no interior dos neurónios. Se a tau for

hiperfosforilada, os microtúbulos não são adequadamente construídos, e as proteínas da tau entrelaçam-se de modo a formar tranças neurofibrilares. Pode ser que os microtúbulos menos estáveis, formados com um decrescente envolvimento da tau, comecem eventualmente a desfazer-se, produzindo disfunção neuronal. Os emaranhados neurofibrilares das proteínas tau podem também obstruir a célula, diminuindo ainda mais a função celular[4].

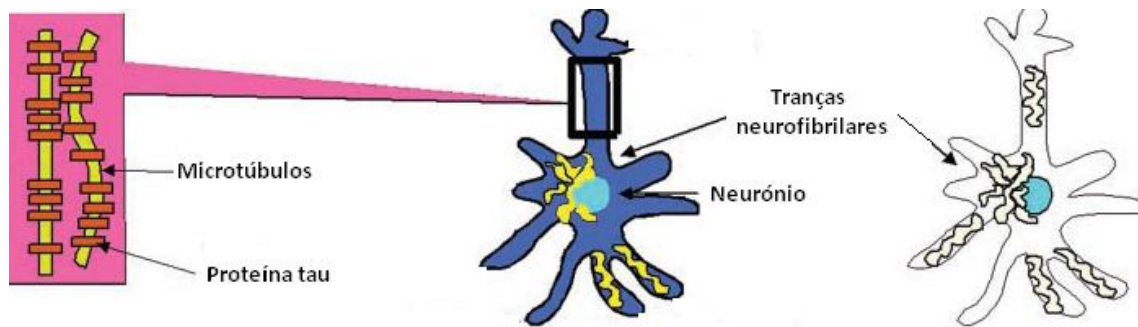


Figura 3.1- Teoria de como ocorre lesão na célula na Doença de Alzheimer [5].

3.2 SINTOMAS

A Doença de Alzheimer apresenta vários níveis de progressão e diferem de pessoa para pessoa.

No estágio inicial verifica-se algum esquecimento relativamente a eventos recentes, actividades ou alguns nomes de familiares e objectos, facilmente confundido com cansaço ou relacionado com a idade.

Os sintomas mais comuns passam então pela perda gradual da memória, principalmente memória recente, declínio no desempenho de tarefas quotidianas, diminuição do senso crítico, desorientação temporo-espacial, alterações da personalidade, dificuldade na aprendizagem e dificuldades na área da comunicação interpessoal. Com a progressão da doença os doentes passam a não reconhecer os familiares e até mesmo não conseguir realizar tarefas simples de higiene e vestir roupas. No estágio final é necessária ajuda para tudo.

Pessoas diagnosticadas com MCI têm problemas de memória, mas não sofrem de sintomas de confusão, problemas de atenção e dificuldades na linguagem, pelo que muitas vezes os seus sintomas são facilmente confundidos com problemas da memória associados ao envelhecimento.

3.3 ETIOLOGIA

Todos podem desenvolver a doença, não há uma causa específica mas podem-se identificar um conjunto de factores que aumentam o risco do seu aparecimento. São estes:

Idade - Quanto maior a idade, maior a probabilidade de desenvolver a doença. Com o aumento da esperança de vida, principalmente nos países desenvolvidos, será de esperar que o número de casos de doença de Alzheimer tenda a aumentar.

Sexo – Alguns estudos indicam que existe mais casos entre as mulheres. O que pode ter como explicação, o facto de as mulheres viverem mais anos que os homens e não a diferença de sexos.

Traumatismo Craniano – Pessoas que sofreram um grave traumatismo craniano, sobretudo se este ocorreu após os 50 anos e foi acompanhado de perda de consciência, têm um risco acrescido da doença.

Patologia cardíaca – condições que danifiquem o coração ou as veias. São elas: pressão sanguínea elevada, ataques cardíacos, diabetes e colesterol elevado.

Tabaco – quanto maior o consumo e dependência de nicotina maior o risco de desenvolver a doença.

3.4 TRATAMENTO

O tratamento visa confortar o paciente e retardar o máximo possível a evolução da doença. O ritmo de progressão da doença de Alzheimer varia de pessoa para pessoa.

Não existe então nenhum tratamento preventivo ou curativo, mas os medicamentos podem aliviar os sintomas, travar a degradação celular, melhorar a memória e a concentração. Os medicamentos são no entanto muito dispendiosos, utilizados com maior eficácia numa fase mais primária da doença, e os danos psicológicos e emocionais nos pacientes e familiares é ainda maior.

Actualmente, apenas se pode fazer um diagnóstico provável da doença de Alzheimer através de estudos clínicos e de imagens. Um diagnóstico definitivo só pode ser realizado com uma autópsia ou biopsia do cérebro.

CAPÍTULO 4 – A IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A Imagem por Ressonância Magnética (IRM) é uma técnica de diagnóstico clínico não-invasiva, que não utiliza radiação ionizante e que se tem vindo a tornar mais rigorosa, sofisticada e promissora nos últimos anos. Tal facto deve-se, fundamentalmente, à sua excelente resolução espacial e contraste, e à possibilidade de obtenção de imagens funcionais, espectroscópicas e de tensor de difusão que têm vindo a revolucionar o estudo do cérebro e do sistema nervoso.

4.1 FUNDAMENTOS DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Existem vários núcleos interessantes que permitem imagens por ressonância magnética, nomeadamente: ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P . O núcleo de hidrogénio, que consiste num só protão ímpar com uma razão giromagnética elevada, é o mais utilizado devido à sua maior abundância nos tecidos biológicos, uma vez que os dois maiores componentes do corpo são a água e a gordura, ambos contendo hidrogénio.

Os núcleos de hidrogénio apresentam spin $\pm \frac{1}{2}$. Quando estes não estão sujeitos a qualquer campo magnético, a direcção do eixo ao redor do qual os spins precessam é aleatória, o que faz com que a magnetização total seja nula. No entanto, na presença de um campo magnético externo, os spins passam a rodar em torno do eixo, segundo duas orientações paralela (n_{\uparrow}) ou anti-paralela (n_{\downarrow}), o que faz com que ocupem diferentes estados de energia. De acordo com a distribuição de Boltzmann (ver equação 4.1), em condições normais há uma diferença de populações paralelas e antiparalelas que produz uma magnetização total que será paralela ao campo magnético estável.

$$\frac{n_{\uparrow}}{n_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \quad \text{Equação 4.1}$$

onde ΔE corresponde à diferença de estados de energia, k é a constante de Boltzmann que corresponde a aproximadamente $1,38 \times 10^{-23}$ J/K e T corresponde à temperatura.

A frequência à qual os núcleos precessam designa-se por frequência de precessão ou de Larmor e é dada pela seguinte equação:

$$\omega = \gamma B_0 \quad \text{Equação 4.2}$$

Sendo γ a constante giromagnética do núcleo e B_0 a amplitude do campo magnético externo aplicado. A frequência é proporcional ao campo aplicado e a cada núcleo utilizado. Tendo em conta a ordem de grandeza da constante giromagnética dos núcleos de hidrogénio e a amplitude dos campos aplicados entre 0.5 e 3T, a frequência de Larmor corresponde à gama das rádio-frequências. Deste modo, quando os núcleos são sujeitos a um campo de rádio-frequências apropriado, interferiremos com estes, através de um fenómeno de ressonância. Então, os núcleos localizados no estado de energia mais baixa serão transferidos para o estado de energia mais alta. Nestas condições, o vector da magnetização total roda para uma direcção diferente da longitudinal. A rotação da magnetização total depende da duração e da intensidade do pulso de RF.

4.1.1 NOÇÃO DE TEMPO DE RELAXAÇÃO LONGITUDINAL OU SPIN-REDE (T_1) E TEMPO DE RELAXAÇÃO TRANSVERSAL OU SPIN-SPIN (T_2)

Se a frequência de cada spin fosse exactamente a mesma, estes manter-se-iam em fase. Contudo, devido ao facto de o campo magnético estático imposto não ser perfeitamente uniforme, apresentando heterogeneidades no espaço, e pelo facto do próprio meio onde os spins se encontram inseridos apresentar campos locais que são gerados pela presença de outros spins, verifica-se que as frequências de precessão de cada spin vão ser ligeiramente diferentes entre si, implicando um desfasamento entre eles, e consequentemente uma diminuição da magnetização no plano xy, que corresponde a um decaimento no sinal medido (FID-Free Induction Decay).

O FID na realidade decai com um tempo de relaxação T_2^* , descrito pela seguinte equação:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2\text{inomag}}} \quad \text{Equação 4.3}$$

Sendo $T_{2\text{inomag}}$ o tempo de relaxação devido às inhomogeneidades do campo.

Deste modo, a combinação dos efeitos da interacção spin-spin e da inhomogeneidade do campo, conduzem a uma perda de sinal, também conhecida por decaimento T_2^* .

Os tempos de relaxação longitudinal, T_1 e transversal T_2 são os parâmetros principais nas medições de ressonância magnética.

A excitação de um sistema em equilíbrio transfere sempre esse sistema para um estado instável de alta energia. Para um sistema de núcleos de spin sujeito a um campo magnético, a situação instável é criada por um pulso de excitação, ou seja, quando é aplicado o pulso de rádio-frequência com uma frequência próxima da frequência de Larmor dos núcleos. O processo de retorno ao estado de equilíbrio a partir de uma condição de excitação é chamado de processo de relaxamento, ou processo de relaxamento longitudinal, e é caracterizado pelo tempo de relaxamento T_1 . Este pode ser definido como o tempo exigido para que o sistema recupere 63% do seu valor de equilíbrio após ter sido exposto a um pulso de 90° . Para um determinado núcleo, T_1 dependerá de vários parâmetros, nomeadamente: tipo de núcleo, força do campo, temperatura, presença de moléculas ou iões paramagnéticos, entre outros.

Após a excitação de um sistema de spins por um pulso de rádio-frequência, todos os componentes microscópicos da magnetização microscópica precessam em fase em torno da direcção do campo externo (sistema coerente). No entanto, à medida que o tempo passar, o sinal começa a diminuir enquanto os spins começam a desfasar. O tempo de relaxamento transversal T_2 é então utilizado para descrever a perda de coerência entre protões individuais após a aplicação de um pulso de rádio-frequência. Tal como T_1 , T_2 dependerá de vários factores como a força de campo (embora que para T_2 seja menos crucial que para T_1), temperatura, presença de grandes moléculas, entre outros.

4.2 FORMAÇÃO DE IMAGEM

A formação de imagem implica a codificação espacial do sinal por meio de vários gradientes de campo magnético. As imagens adquiridas podem vir ponderadas em diversos parâmetros dependendo das diversas sequências de pulsos utilizadas.

A sequência de pulso spin-eco é uma das sequências mais simples e mais comuns para obtenção de imagens, correspondendo a um pulso de excitação de 90° , seguido de um ou mais pulsos de 180° .

As imagens podem ser ponderadas em densidade protónica do tecido e pelos seus tempos de relaxação.

A sequência de ponderação em T_1 é tal que os tecidos com um tempo de relaxação curto aparecem hiperintensos, enquanto que os tecidos com T_1 longo aparecem hipointensos. Deste modo a gordura, fluidos com proteínas, moléculas lipídicas, hemorragias subagudas e melanina apresentam-se hiperintensos e regiões com edemas, inflamações, fluidos puros e o líquido céfalo-raquidiano, aparecem hipointensos.

Para ponderação em T_1 numa sequência de spin-eco são utilizados T_E e T_R curtos.

Relativamente ao tempo de relaxação transversal T_2 , o factor determinante é a presença de campos magnéticos locais. Deste modo, nos sólidos e grandes moléculas T_2 é geralmente curto, pois estas moléculas apresentam campos magnéticos intrínsecos e nos fluidos cujas moléculas apresentam uma grande mobilidade e, por conseguinte, estes campos tendem para zero, T_2 é normalmente longo. Assim, tecidos como a água e o sangue apresentam T_2 superiores aos dos músculos.

A sequência de ponderação em T_2 é tal que os tecidos com um tempo de relaxação curto aparecem hipointensos, enquanto que os tecidos com T_2 longo aparecem hiperintensos. Deste modo, os tecidos com uma grande quantidade de água livre (ex algumas neoplasias ou inflamações) aparecem hiperintensos e tecidos que contenham na sua constituição ferro, tal como o sangue, aparecem hipointensos.

Para ponderação em T_2 numa sequência de spin-eco são utilizados T_E e T_R longos.

Nas imagens ponderadas em densidade protónica, as regiões com densidade protónica elevada aparecem hiperintensas, sendo exemplos os tecidos gordos e os fluidos, e as regiões com densidade protónica baixa aparecem hipointensas, como é o caso das calcificações, do ar, dos tecidos fibrosos e do osso cortical.

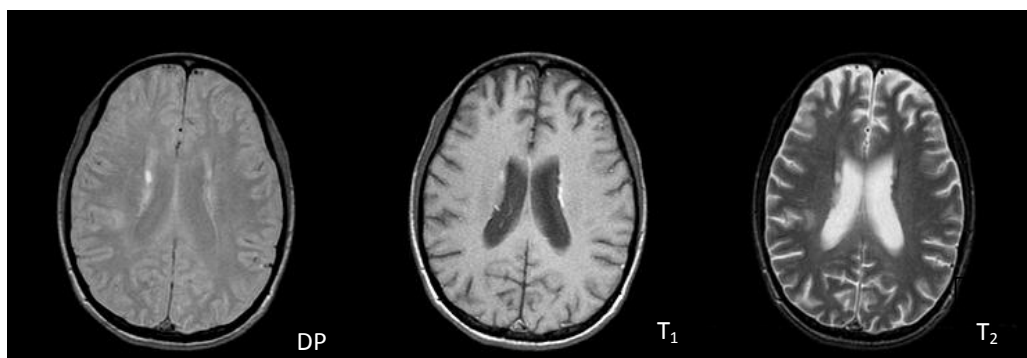


Figura 4.1 – Imagens de RM ponderadas em densidade protónica (DP), T_1 e T_2 [6].

4.3 IMAGEM DE TENSOR DE DIFUSÃO

A técnica de Imagem de Tensor de Difusão é uma técnica avançada, não-invasiva, que determina a magnitude e direcção da difusão microscópica das moléculas de água, permitindo a avaliação da integridade estrutural da substância branca.

A difusão é o movimento aleatório das moléculas devido à sua energia térmica. Esta energia é a responsável pelo movimento constante das moléculas da água (movimento Browniano). Nesta técnica pretende-se analisar a magnitude e orientação desses movimentos.

Em RM as medições da difusão são obtidas por meio da aplicação de gradientes de campo magnético, durante a aplicação da sequência de eco de spin.

A intensidade do sinal de RM em cada voxel de uma imagem ponderada em difusão é influenciada pelo valor de b , pela sequência de pulsos T_E , pelo coeficiente de difusão aparente (ADC) e pelo tempo de relaxação spin-spin, T_2 . É possível ver esta relação entre a intensidade do sinal numa imagem ponderada em difusão e os diferentes parâmetros na equação de Stejskal e Tanner:

$$S = S_0 e^{-b(ADC)} \times e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad \text{Equação 4.5}$$

onde S_0 é a intensidade do sinal quando o valor de b é 0.

As medidas de difusão são feitas utilizando um esquema típico de aquisição de imagem de spin-eco, em que a ponderação de difusão pode ser produzida adicionando gradientes de campo magnético de igual grandeza e duração antes e depois do pulso de refocagem de 180° [7]. (ver Figura 4.2)

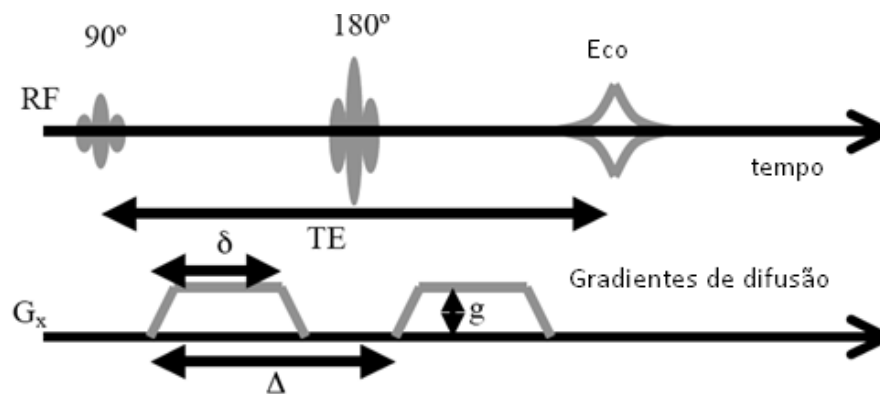


Figura 4.2 – Representação do esquema spin-eco[7].

O gradiente de campo magnético é quantificado em termos do valor b e é definido por:

$$b = \gamma^2 g^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad \text{Equação 4.4}$$

onde γ é a razão giromagnética, g a intensidade do gradiente, δ a largura do gradiente e Δ o intervalo entre gradientes.

Se as moléculas apresentarem liberdade para se moverem em todas as direcções de igual modo, a difusão é descrita como sendo isotrópica, bastando o coeficiente de difusão para fazer a sua descrição. No entanto, na substância branca, a difusão das moléculas de água ocorre preferencialmente ao longo do eixo mais longo dos axónios implicando que a sua mobilidade não é a mesma em todas as direcções, sendo neste caso designada por difusão anisotrópica.

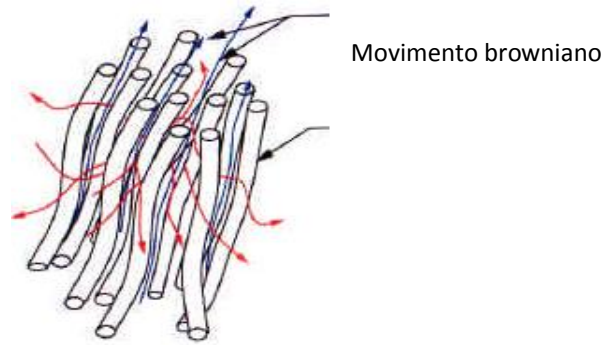


Figura 4.3 –Representação do movimento browniano ao longo das fibras nervosas[8]

No caso anisotrópico para descrever a mobilidade das moléculas nas diferentes direcções é necessário um tensor de difusão. Este tensor pode ser representado por uma matriz 3x3, ou seja, por uma matriz constituída por nove elementos, e como três destes elementos são iguais, ela é simétrica. Os restantes seis elementos ($D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{yx}, D_{zx}, D_{zy}$) de cada voxel são calculados a partir de seis imagens obtidas pela aplicação de gradientes de difusão, em pelo menos, seis direcções não colineares, além de uma imagem não ponderada em difusão.

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Figura 4.4 - Representação de um tensor de difusão

O tensor de difusão também pode ser representado por uma elipsóide, cujos três eixos correspondem aos três vectores próprios do tensor (ver Figura 3.5). Ao medir a difusão ao longo de um eixo (x, y ou z), o que é precisamente medido são os seguintes valores: D_{xx} , D_{yy} e D_{zz} os quais representam a mobilidade molecular ao longo dos respectivos eixos. Analisando o tensor de difusão, é possível obter os vectores próprios (v_1 , v_2 e v_3 , correspondendo aos eixos do elipsóide) e valores próprios (λ_1 , λ_2 e λ_3) para cada um dos eixos, os quais correspondem, respectivamente, à direcção principal de difusão e à difusibilidade a eles associada.

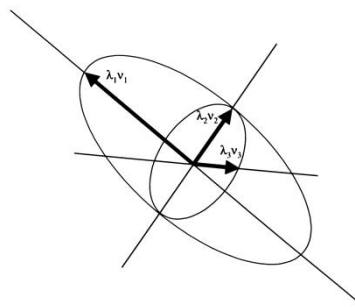


Figura 4.5 – Representação da elipsóide, estando assinalados os seus vectores próprios e valores próprios.

Experimentalmente o tensor de difusão é obtido adquirindo uma imagem sem gradientes, $b=0$, e um conjunto de imagens com um gradiente específico em várias direcções, que podem ser, 6, 25, 32, por exemplo.

De cada par de valores, $b=0$ e $b \neq 0$, é calculado um ADC numa determinada direcção que é utilizado para calcular o tensor final.

Tudo o que afecte o ambiente celular, causando mudanças na mobilidade molecular ou modificando os tecidos, irá ter um efeito mensurável no tensor de difusão.

Os parâmetros mais utilizados para caracterizar a anisotropia no cérebro são: a anisotropia fraccional (FA), a anisotropia relativa (RA) e o rácio de volume (VR), que podem ser calculados com base nos elementos do tensor de forma a gerar mapas quantitativos cerebrais. As expressões destas grandezas encontram-se no Apêndice 1.

A anisotropia fraccional, indica o quão direcciona é a difusão em cada voxel e pode variar entre 0 (difusão isotrópica) e 1 (difusão anisotrópica). Pixéis mais brilhantes representam zonas onde a anisotropia é elevada e consequentemente as áreas onde a substância branca está concentrada. A Anisotropia Fraccional pode ser calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{D})^2 + (\lambda_2 - \bar{D})^2 + (\lambda_3 - \bar{D})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad \text{Equação 4.5}$$

Em que λ_1 , λ_2 e λ_3 são os valores próprios dos vectores principais v_1 , v_2 e v_3 , respectivamente, e \bar{D} é a soma dos valores próprios ($\bar{D} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$) do tensor de difusão.

Em condições normais, o espaço intersticial é relativamente amplo, proporcionando fácil mobilidade das moléculas de água. Patologias que induzam redução ou aumento deste espaço determinarão anormalidades na direcção e velocidade da difusão molecular da água (anisotropia). A anisotropia é quantificada através do coeficiente de difusão aparente (Apparent Diffusion Coefficient – ADC). O ADC reflecte então a difusibilidade molecular na presença de restrições, como a viscosidade e barreiras espaciais.

Na realidade não medimos apenas o coeficiente de difusão dos tecidos, DC, porque cada voxel, para além do tecido principal contém também capilares que contribuem com o movimento sanguíneo para a difusão, tornando o que se mede em ADC, ou Coeficiente de Difusão Aparente.

Na substância branca, o ADC depende da correlação entre a orientação dos feixes da matéria branca e a direcção dos gradientes de difusão. O ADC é maior quando as fibras de substância branca são paralelas aos gradientes de difusão e é menor quando os feixes são perpendiculares aos gradientes de difusão[9].

A direcção principal de difusão pode ser utilizada para representar a orientação das fibras de substância branca num voxel. A partir desta informação, chega-se à Tractografia de Tensor de Difusão que permite calcular percursos completos de fibras nervosas. Para estimar e mapear o percurso das fibras vários métodos determinísticos foram desenvolvidos e aplicados, como: Métodos de “steering” e métodos de propagação de tracts. Estes

algoritmos comparam a direcção de máxima difusão num voxel com as direcções dos voxels vizinhos, e procuram o voxel vizinho mais provável para ligar com ele, construindo assim um percurso contínuo dentro do volume adquirido. É possível assim, relacionar topologicamente os vários voxels de modo a construir os percursos prováveis das fibras[7].

CAPÍTULO 5 – METODOLOGIA

O objectivo deste estudo consistiu na análise e comparação dos valores de FA e ADC entre diferentes grupos de doentes com perturbações de memória, de modo a detectar alterações na substância branca.

Neste capítulo são descritos os passos efectuados que levaram à obtenção dos resultados apresentados no capítulo seguinte. Numa primeira parte são apresentados os critérios de selecção e exclusão dos exames estudados. De seguida é feita uma descrição do procedimento de aquisição e processamento de imagens de tensor de difusão, incluindo todos os parâmetros de aquisição implementados. E por fim é realizada uma breve referência ao programa utilizado para o tratamento estatístico tal como os testes estatísticos efectuados.

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram estudados 16 indivíduos, 7 Controlos, 5 com Pré-MCI e 4 com MCI (ver Tabela 5.1), com consentimento informado, seleccionados de um grupo de estudo de Alzheimer do qual faz parte a clínica de Ressonância Magnética de Caselas. O estudo foi realizado entre Março de 2008 e Outubro de 2008 no laboratório de Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

	Número de Indivíduos estudados no total	Número de Indivíduos do sexo Masculino	Número de Indivíduos do sexo Feminino	Média de Idades (anos)
Controlo	7	3	4	71
Pré-MCI	5	2	3	65
MCI	4	1	3	65

Tabela 5.1 – Tabela informativa das características dos diferentes grupos estudados

5.1.1 CRITÉRIOS DE SELECÇÃO

Para o grupo de controlo foram escolhidos indivíduos sem queixas cognitivas e com os testes neuropsicológicos normais, para o grupo intermédio (Pré-MCI) foram seleccionados indivíduos com queixas cognitivas mas com testes normais, e finalmente para o grupo de

MCI os critérios de selecção foram queixas de memória e defeito cognitivo em comparação com valores normativos para idosos, mas ainda sem demência, cumprindo os critérios de autonomia nas actividades de vida diária.

5.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos indivíduos com: demências vasculares, distúrbios que possam causar defeito cognitivo (como enfartes, tumores, traumatismos cranianos, hematomas, epilepsia, distúrbios psiquiátricos), doenças não controladas (hipertensão, diabetes, e doenças tóxicas ou infecciosas), tratamentos que possam interferir com a função cognitiva e abuso de drogas ou álcool.

5.2 AQUISIÇÃO DE DADOS

Neste trabalho foram utilizadas imagens obtidas na clínica de Ressonância Magnética de Caselas. As imagens de tensor de difusão foram obtidas com 25 gradientes, num equipamento de 1,5 T (GE Medical Systems,CVi/NVi), com os parâmetros apresentados na tabela 5.2, com T_E a variar entre 80,3 ms e 98,1 ms .

	Matriz	Espessura do corte[mm]	FOV [cm x cm]	T_R [ms]	T_E [ms]
Paciente 1	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	84,1
Paciente 2	128 x 128	5	26 x 26	10000	83,6
Paciente 3	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	88,0
Paciente 4	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	86,6
Paciente 5	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	88,3
Paciente 6	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	88,8
Paciente 7	128 x 128	5	28 x 28	10000	80,9
Paciente 8	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	80,8
Paciente 9	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	84,6
Paciente 10	128 x 128	5	26 x 26	10000	98,1
Paciente 11	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	81,4
Paciente 12	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	85,3
Paciente 13	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	95,2
Paciente 14	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	83,8
Paciente 15	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	80,3
Paciente 16	128 x 128	5	26 x 26	9999,996	81,3

Tabela 5.2 – Parâmetros de aquisição das imagens de tensor de difusão.

As imagens de Tensor de Difusão foram obtidas em 25 direcções e um b de 1000 s/mm^2 . Os dados foram transferidos para uma estação independente e processados com o programa MedINRIA.

5.3 DESCRIÇÃO DO SOFTWARE

O MedINRIA[10] é constituído por vários módulos dedicados à computação de imagens médicas. Estes foram desenvolvidos em Sophia Antipolis, França, por uma equipa de investigação INRIA, tendo sido o projecto criado por Pierre Fillard e Nicolas Toussaint. Actualmente estão disponíveis 7 módulos, sendo eles: o “Image Viewer”, o “DTI-Track” utilizado no processamento de imagens DTI e na Tractografia de fibras, o “Tensor Viewer” que possibilita a visualização do volume dos tensores, o “Image Fusion” dedicado à fusão de imagens e o seu co-registo, o “Lesion Segmentation Edition”, o “Binary Object Comparator” e o “SLViewer”. O “Log-Euclidian Metrics” foi desenvolvido por esta equipa e está protegido pela patente francesa número 0503483. Todo o projecto foi programado em C++, utilizando bibliotecas especializadas tais como a Insight ToolKit (ITK), a Visualization ToolKit (VTK) e a wx Widgets.

Neste trabalho apenas foram utilizados dois módulos: o Image Viewer e o DTI Track.

O Image Viewer permite converter as imagens DICOM em Analyze, uma vez que as imagens de tensor de difusão são adquiridas em formato DICOM e o módulo DTI Track só processa imagens com formato Analyze.

O módulo DTI Track permite o tratamento de sequências DTI. Após a importação das imagens para este módulo, marcaram-se várias Regiões de Interesse (ROI's) em diferentes partes do cérebro, e de seguida, executaram-se os algoritmos de processamento DTI, que consistem na estimativa de tensores de difusão, na remoção de tensores não-positivos (NPT), no alisamento da anisotropia Log-Euclideano (LE) e no cálculo dos coeficientes derivados do tensor (FA, ADC). A estimativa dos tensores é feita com base na equação de difusão de Stejskal & Tanner na versão linearizada da menor raiz quadrada. Logo após esta estimativa, corre-se o algoritmo de remoção de NPT: se for encontrado um NPT, este é substituído pela média do LE dos seus vizinhos positivos directos. Esta etapa é importante, porque só se pode realizar o alisamento com tensores positivos [11].

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

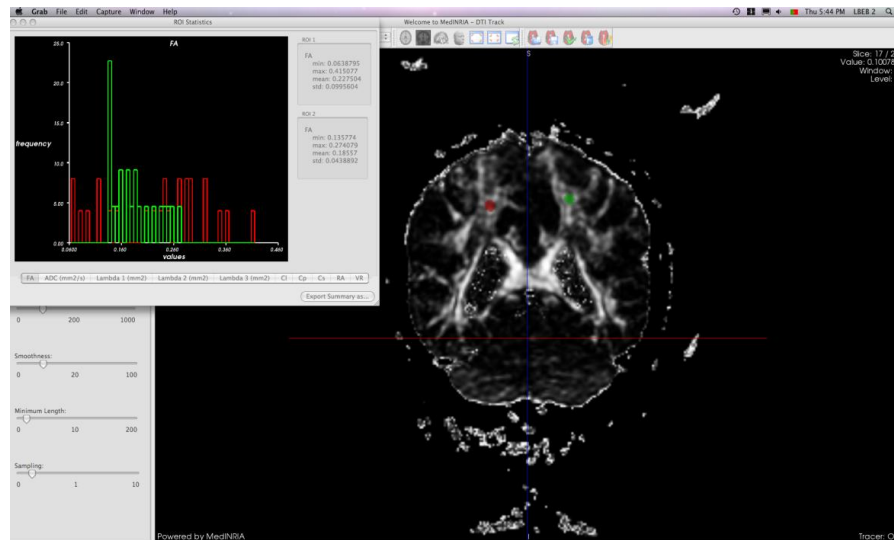


Figura 5.1 - Interface do MedINRIA, é possível ver a imagem com os ROI's marcados e os gráficos com os valores de FA e ADC correspondentes.

5.4 TRATAMENTO DE DADOS

A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS (versão 11.5). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado inicialmente para testar globalmente a igualdade dos valores da mediana em cada grupo. As comparações individuais entre os grupos foram efectuadas com o teste de Mann-Whitney com um nível de significância estatística de 0.05.

CAPÍTULO 6 – APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADO

Este trabalho consistiu na análise de imagens de tensor de difusão e posterior comparação dos dados entre os diferentes grupos de desenvolvimento de Alzheimer.

Foram efectuadas várias medições em diferentes regiões do cérebro afectadas pela doença de Alzheimer.

As localizações das medições tiveram como base o trabalho de Robert Stahl et al [12], onde as marcações eram em planos axiais, sendo necessário fazer uma conversão para o plano coronal.

Foi utilizado o programa MedINRIA, para seleccionar as regiões de interesse (ROI's) em cada exame e para a obtenção dos valores de ADC (Coeficiente de Difusão Aparente) e FA (Anisotropia Fraccional).

De forma a analisar e a comparar os dados obtidos para cada grupo de desenvolvimento da doença, utilizou-se o programa SPSS para fazer o tratamento estatístico dos dados.

Para apresentar de forma clara os resultados obtidos, procedeu-se em primeiro lugar a uma descrição das zonas onde foram efectuadas as medições, seguida de uma análise em cada um dos hemisférios, com o intuito de verificar as alterações no lado direito e esquerdo e finalmente foi efectuada uma análise comparativa global.

6.1 MEDIÇÕES

Em cada indivíduo, foram colocados ROI's na substância branca das seguintes regiões: lobo parietal, lobo frontal, lobo occipital, lobo temporal, cápsula interna, girus cingulato posterior, corpo caloso e as áreas pericalosas.

As marcações foram efectuadas nos mapas de anisotropia fraccional, pois nestes mapas os pixéis brancos representam sítios com alta anisotropia, ou seja a substância branca.

Foram analisadas imagens axiais e coronais pelo que iremos de seguida demonstrar as medições em cada vista.

6.1.1 VISTA AXIAL

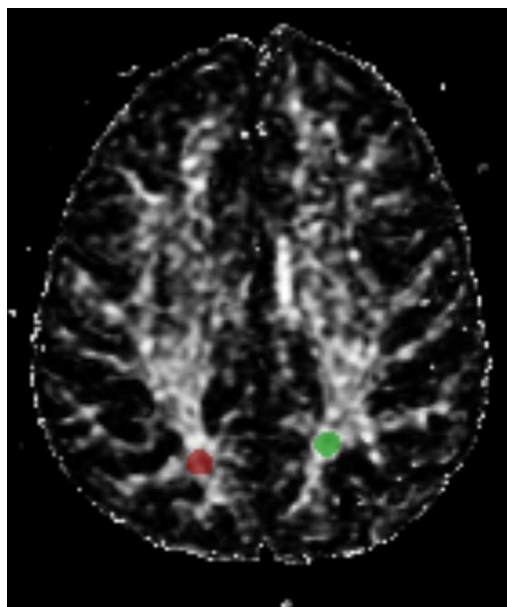


Figura 6.1 – Vista axial do Lobo Parietal.

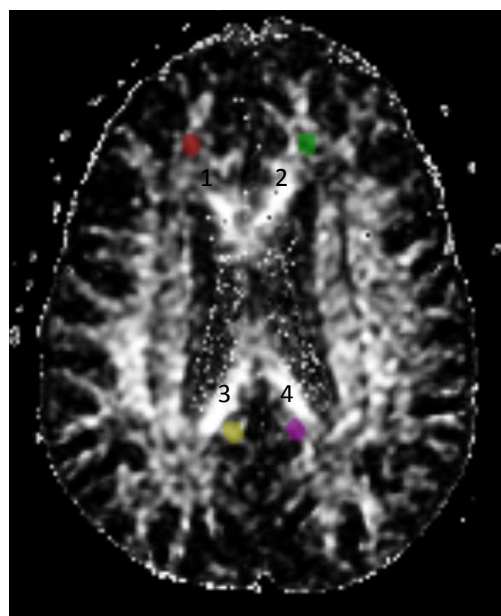


Figura 6.2 – Vista axial do Lobo Frontal (1,2) e do Girus Cingulato Posterior (3,4).

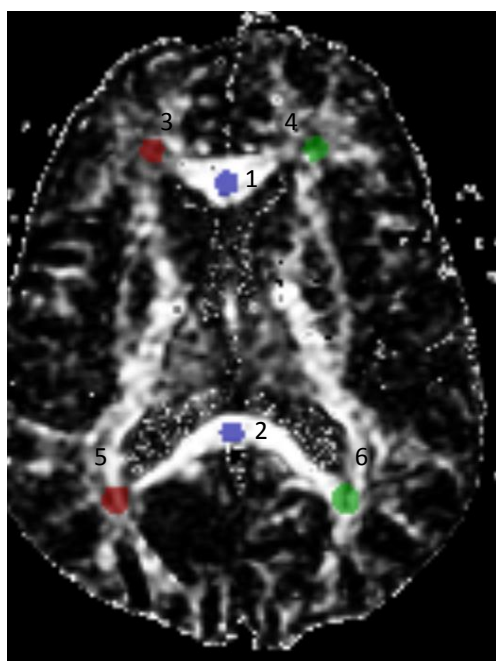


Figura 6.3–Vista axial do Corpo Caloso: (1)Joelho (2) Esplénio e das áreas pericalosas (3,4,5,6,).

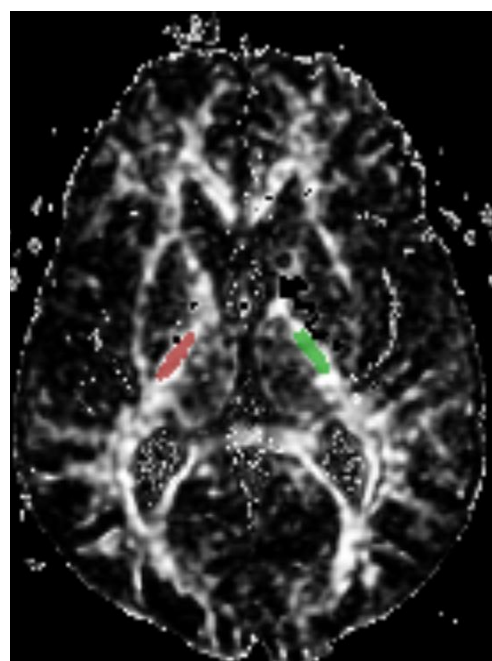


Figura 6.4 – Vista axial da Cápsula Interna.

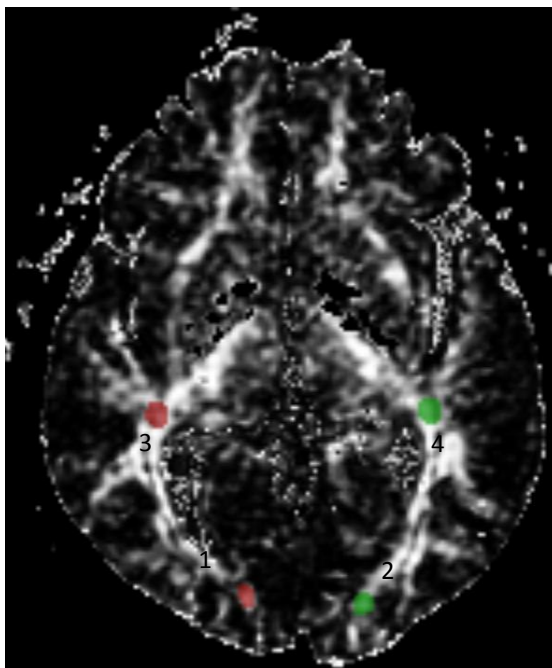


Figura 6.5 – Vista axial do Lobo Occipital (1,2) e do Lobo Temporal (3,4).

6.1.2 VISTA CORONAL

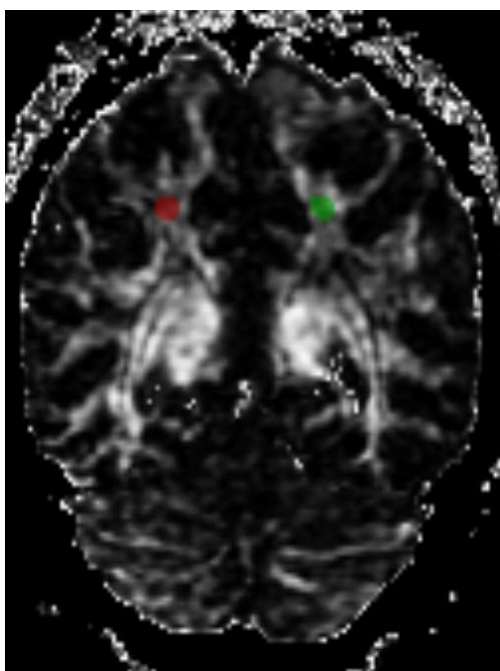


Figura 6.6 – Vista coronal do Lobo Parietal.

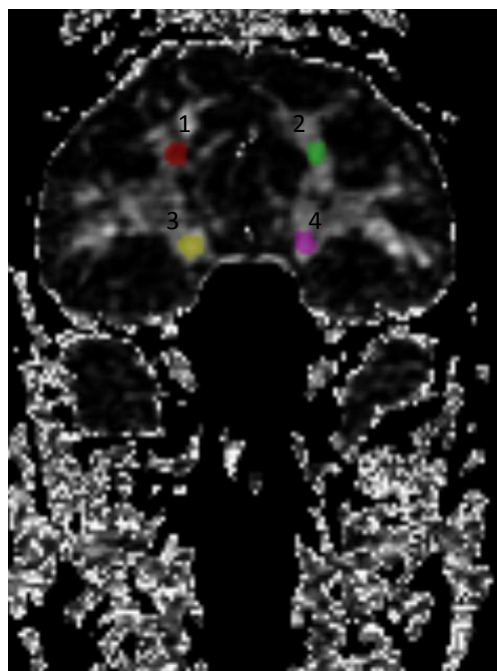


Figura 6.7 – Vista coronal do Lobo Frontal (1,2) e das áreas Pericalosas (3,4).

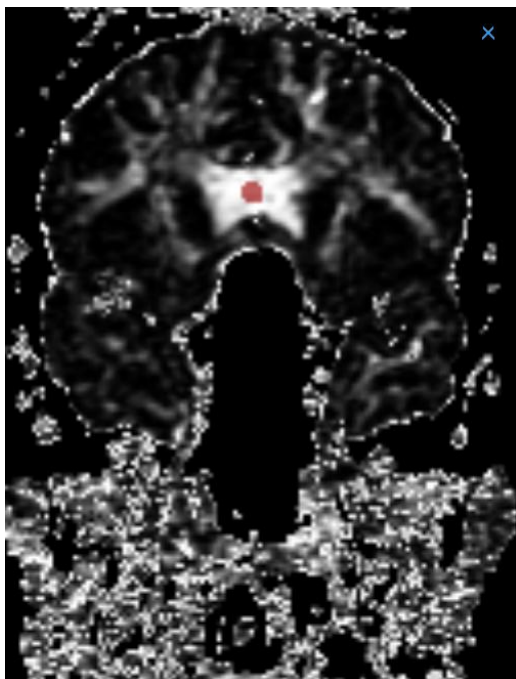


Figura 6.8 – Vista coronal do Joelho do Corpo Caloso.

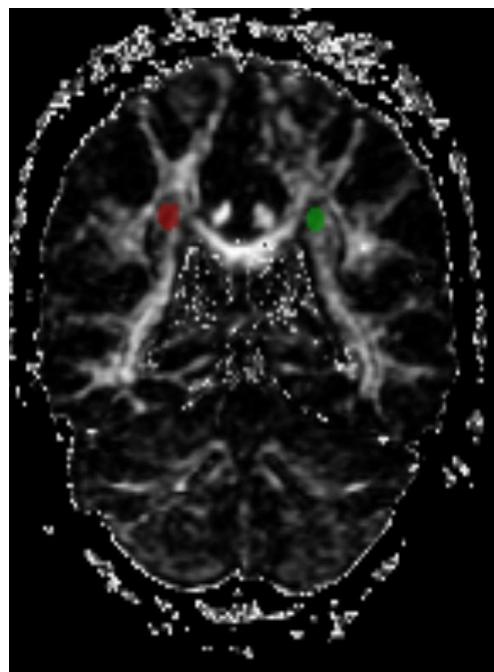


Figura 6.9 – Vista coronal das áreas pericalosas.

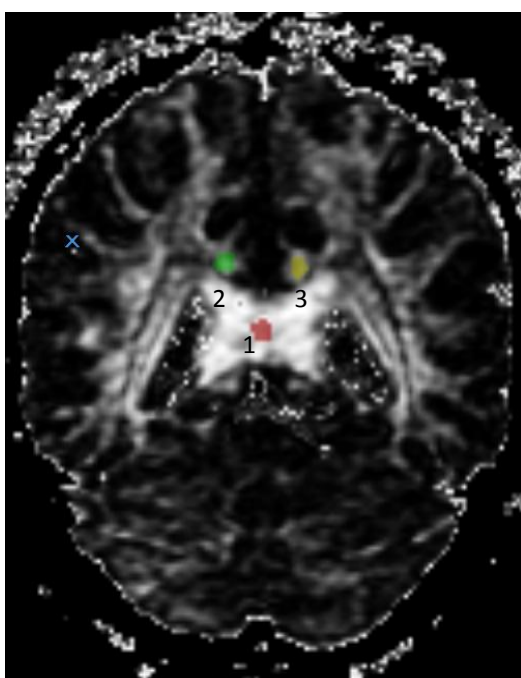


Figura 6.10 – Vista coronal do Corpo Caloso: (1) esplénio e do Girus Cingulato Posterior(2,3).

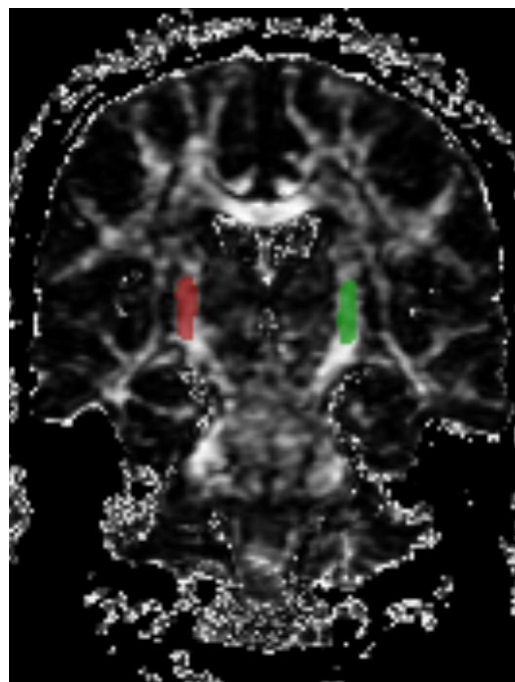


Figura 6.11 – Vista coronal da Cápsula Interna.

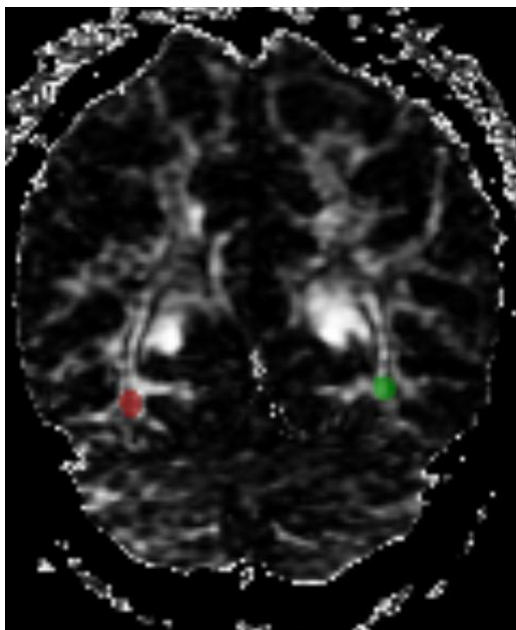


Figura 6.12 – Vista coronal do Lobo Occipital.

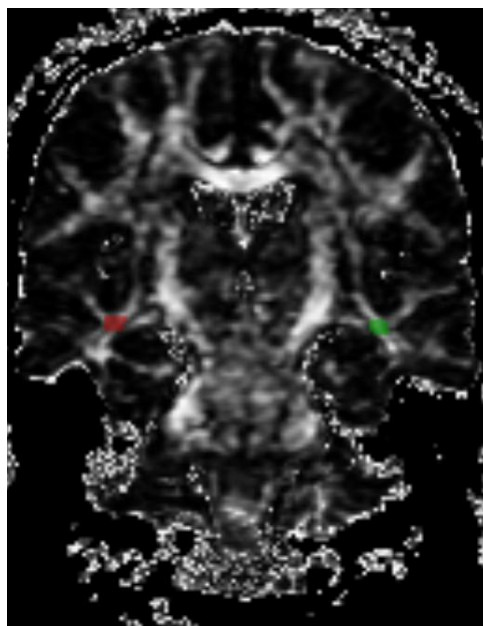


Figura 6.13 – Vista coronal do Lobo Temporal.

6.1.3 CORRESPONDÊNCIA ENTRE O PLANO AXIAL E O PLANO CORONAL

Como já foi referido anteriormente, as localizações das marcações tiveram como base o trabalho de Robert Stahl et al [12], onde as marcações eram em planos axiais, sendo necessário fazer uma conversão para o plano coronal. Para tal foi solicitado o auxílio da neuroradiologista, Dra.Teresa Palma.

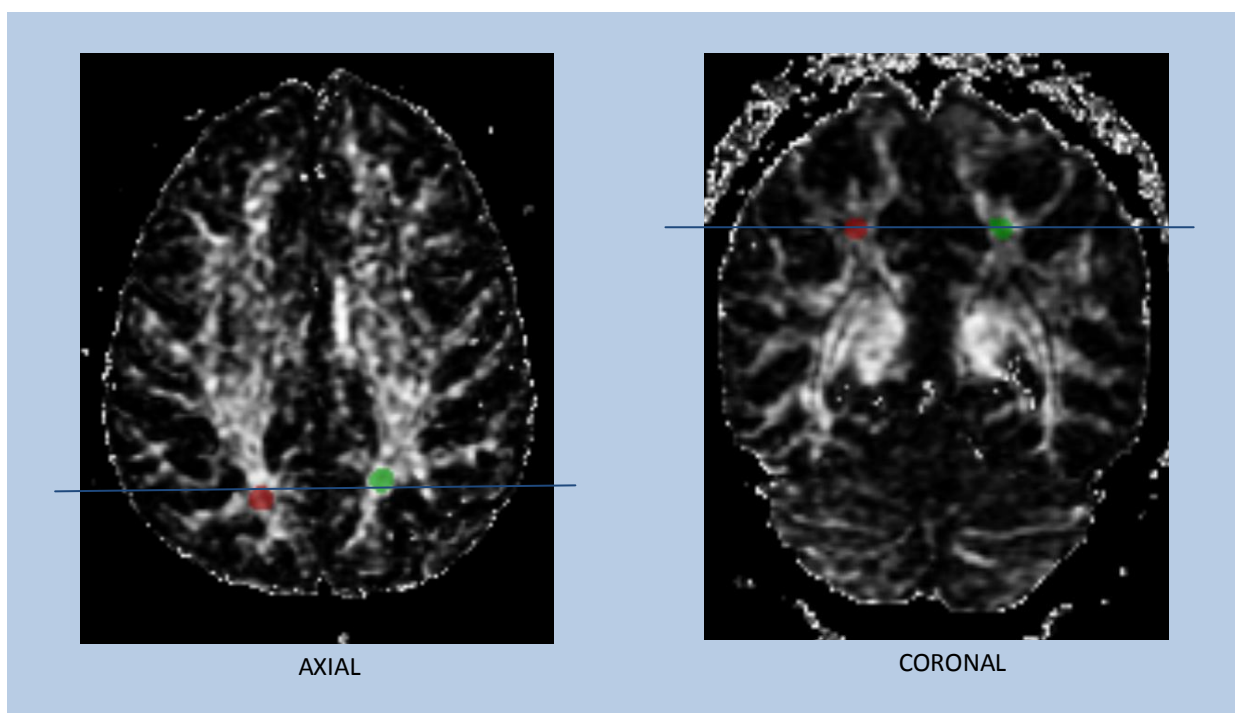


Figura 6.14 – Referência cruzada para o Lobo Parietal.

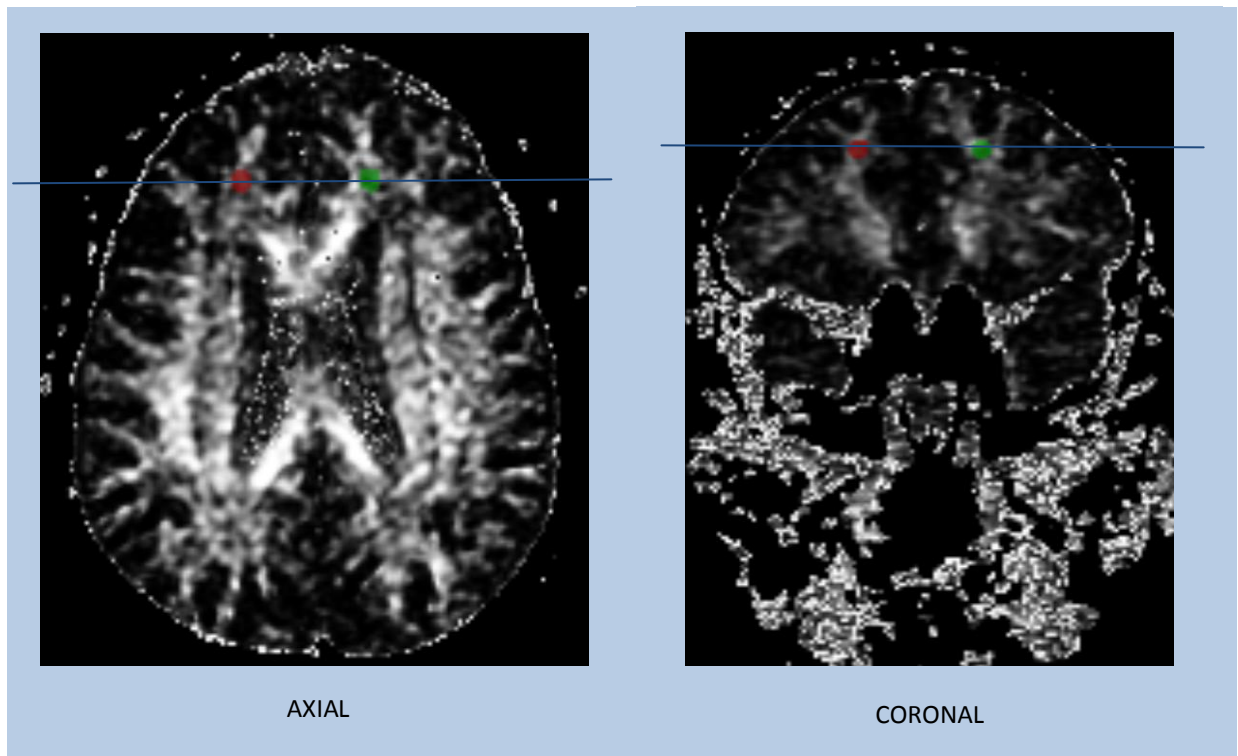


Figura 6.15 – Referência cruzada para o Lobo Frontal.

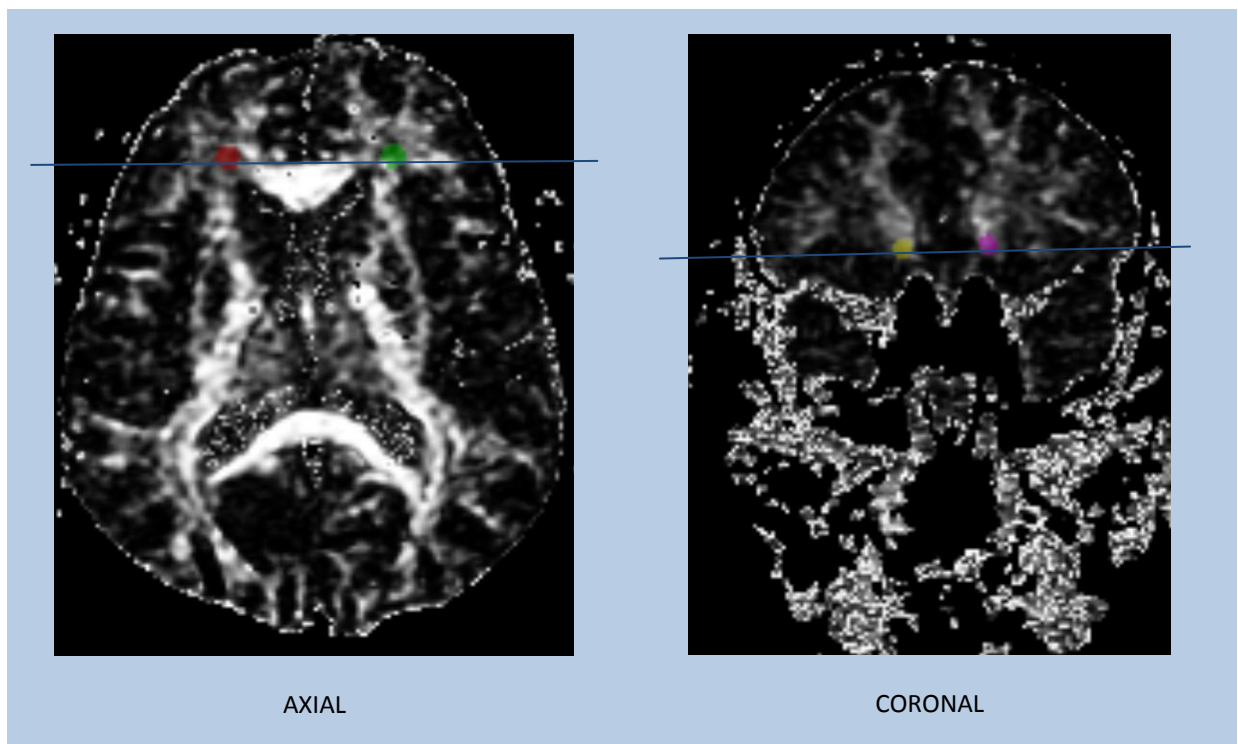


Figura 6.16 – Referência cruzada das áreas pericalosas anteriores.

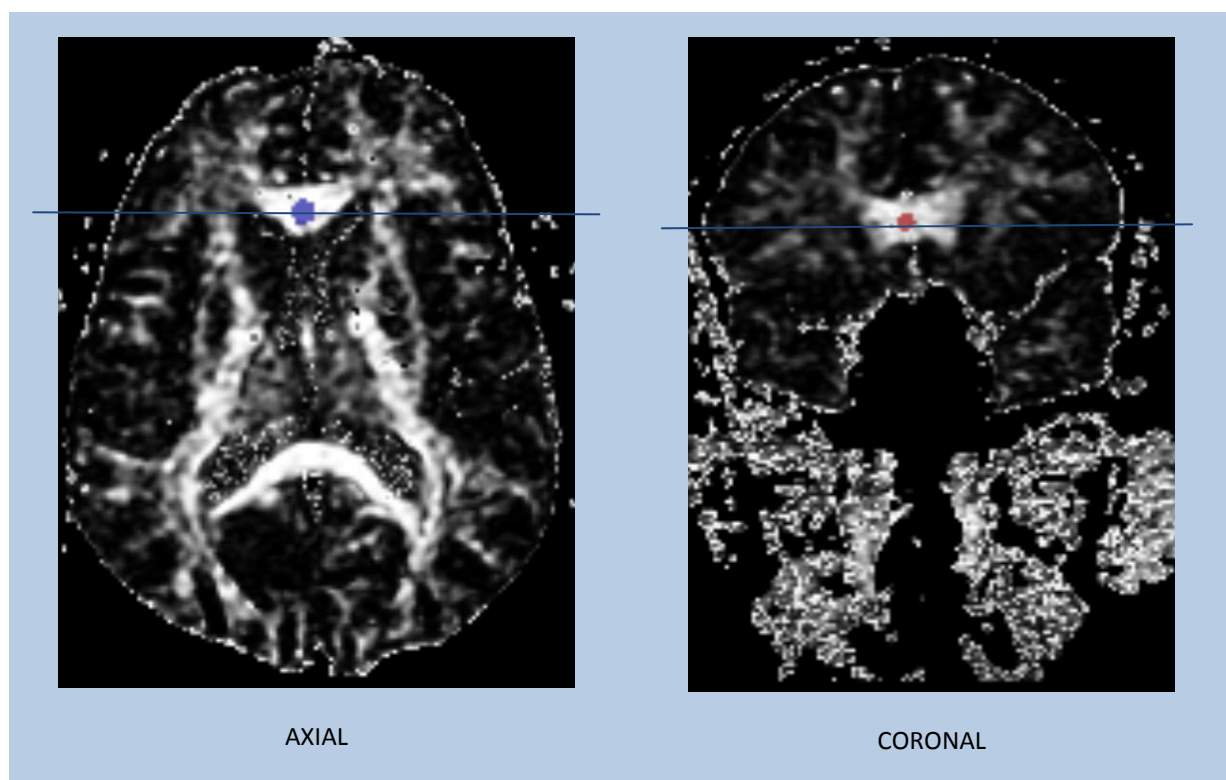


Figura 6.17 – Referência cruzada para o Joelho do Corpo Caloso.

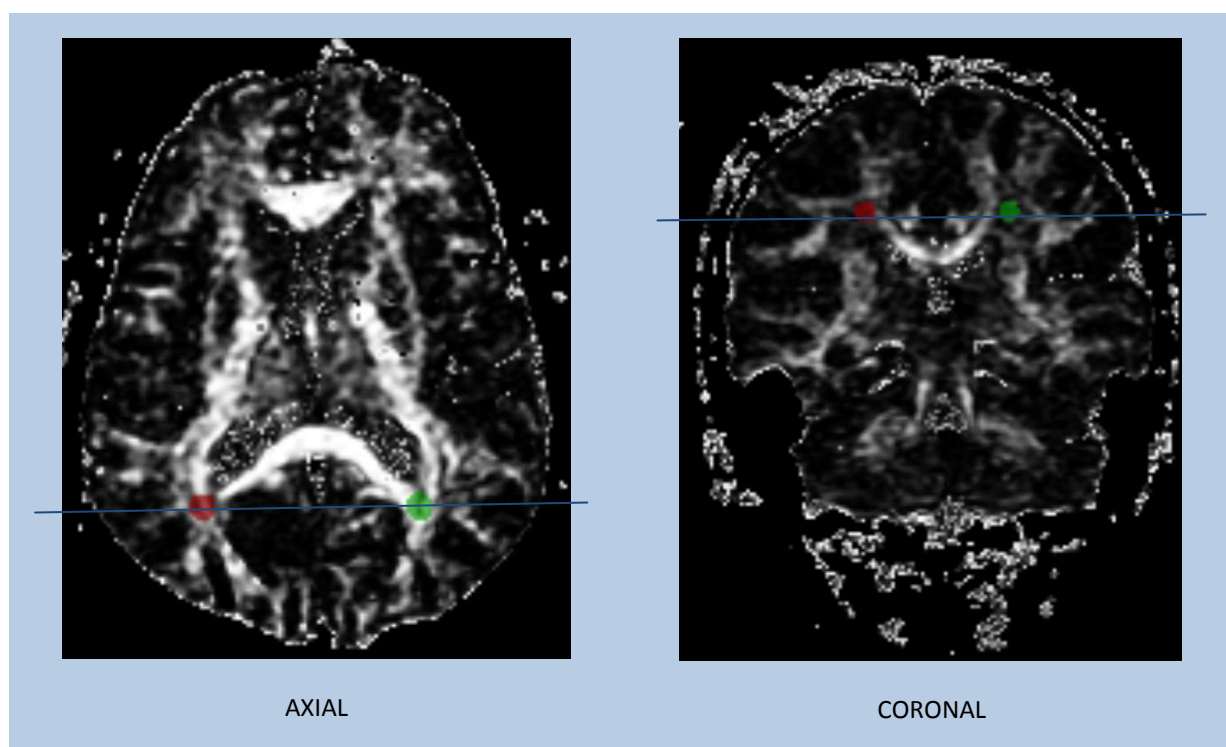


Figura 6.18 – Referência cruzada para as áreas pericalosas posteriores.

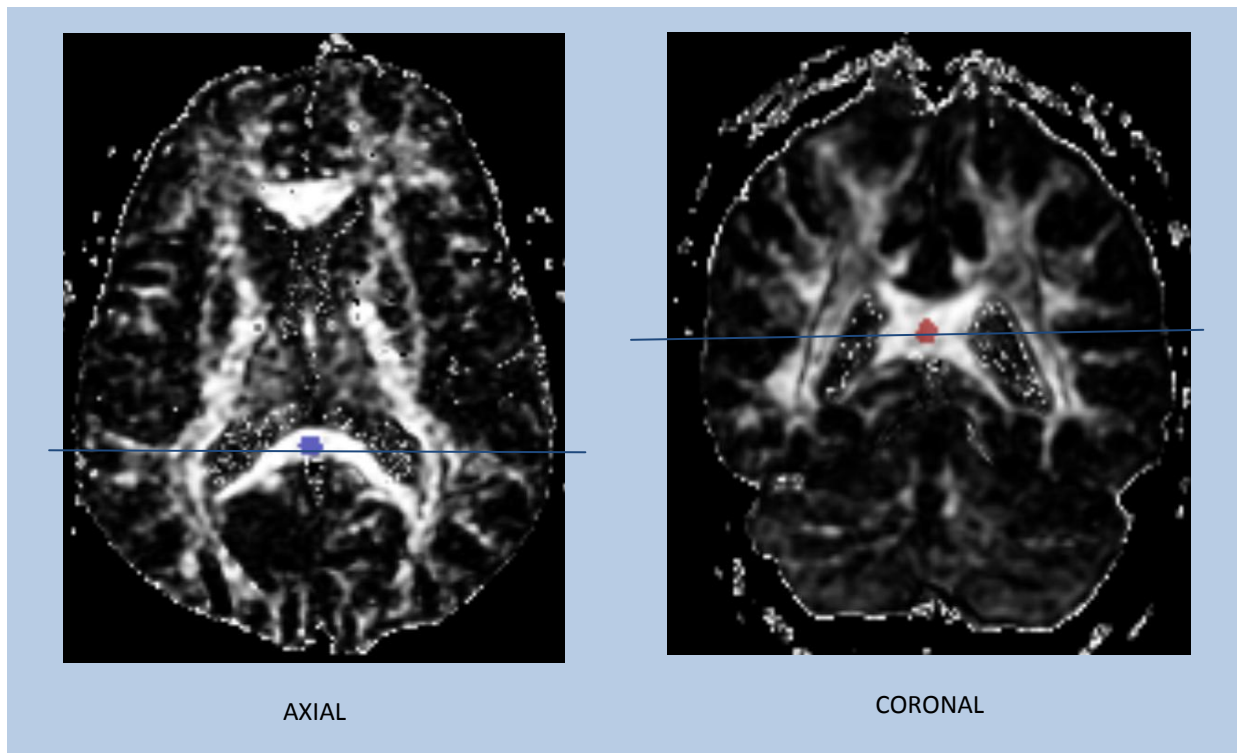


Figura 6.19 – Referência cruzada para o Esplénio do Corpo Caloso.

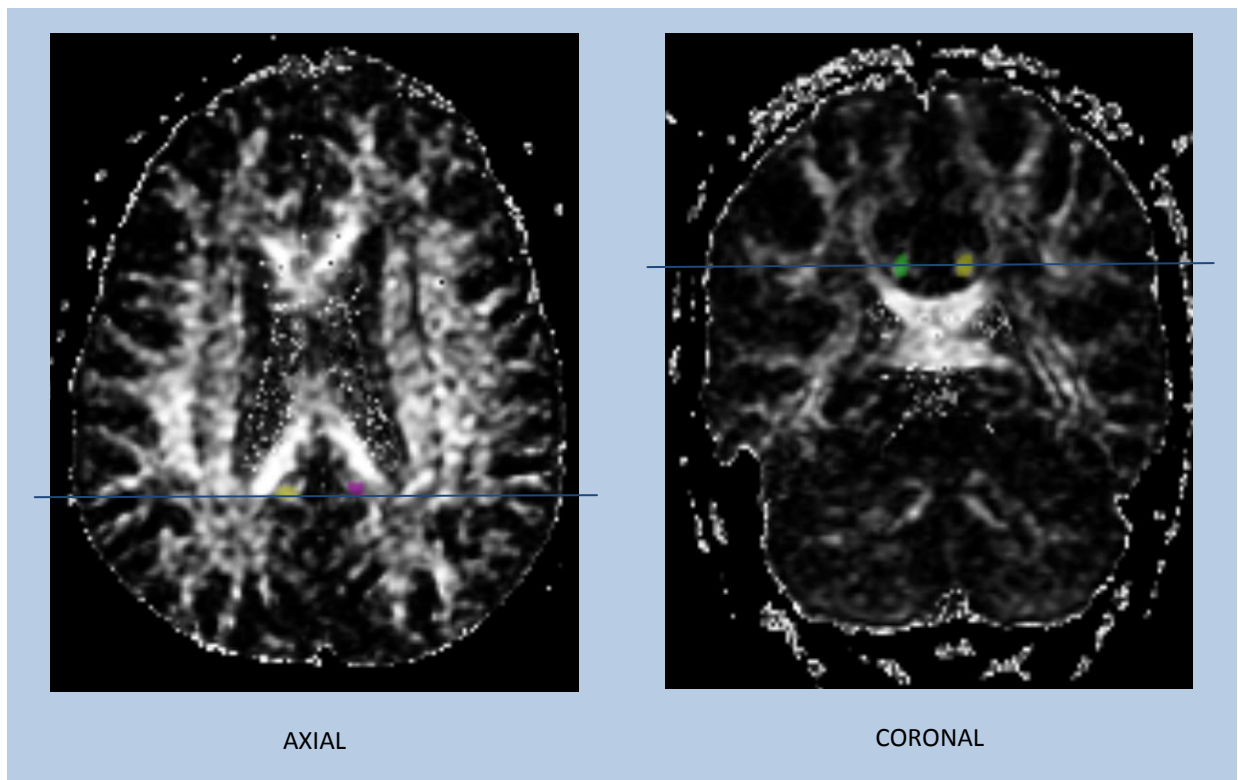


Figura 6.20 – Referência cruzada para o Girus Cingulato Posterior.

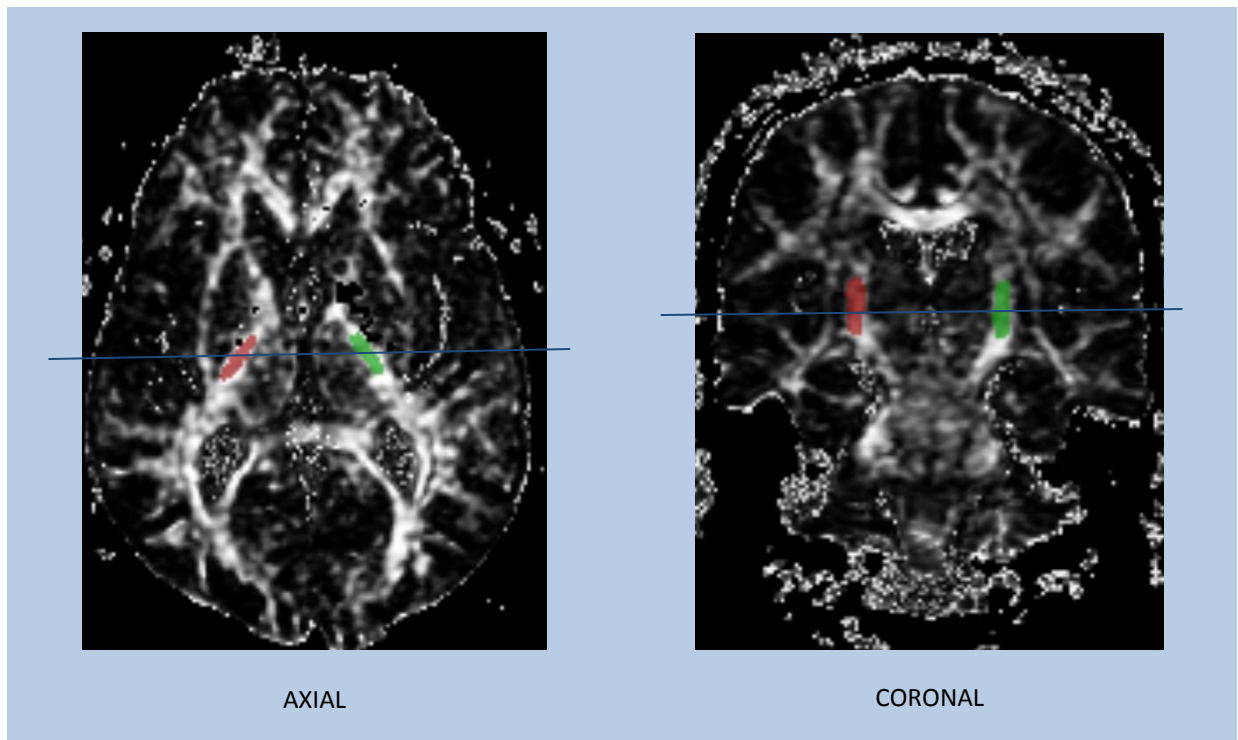


Figura 6.21 – Referência cruzada para a Cápsula Interna.

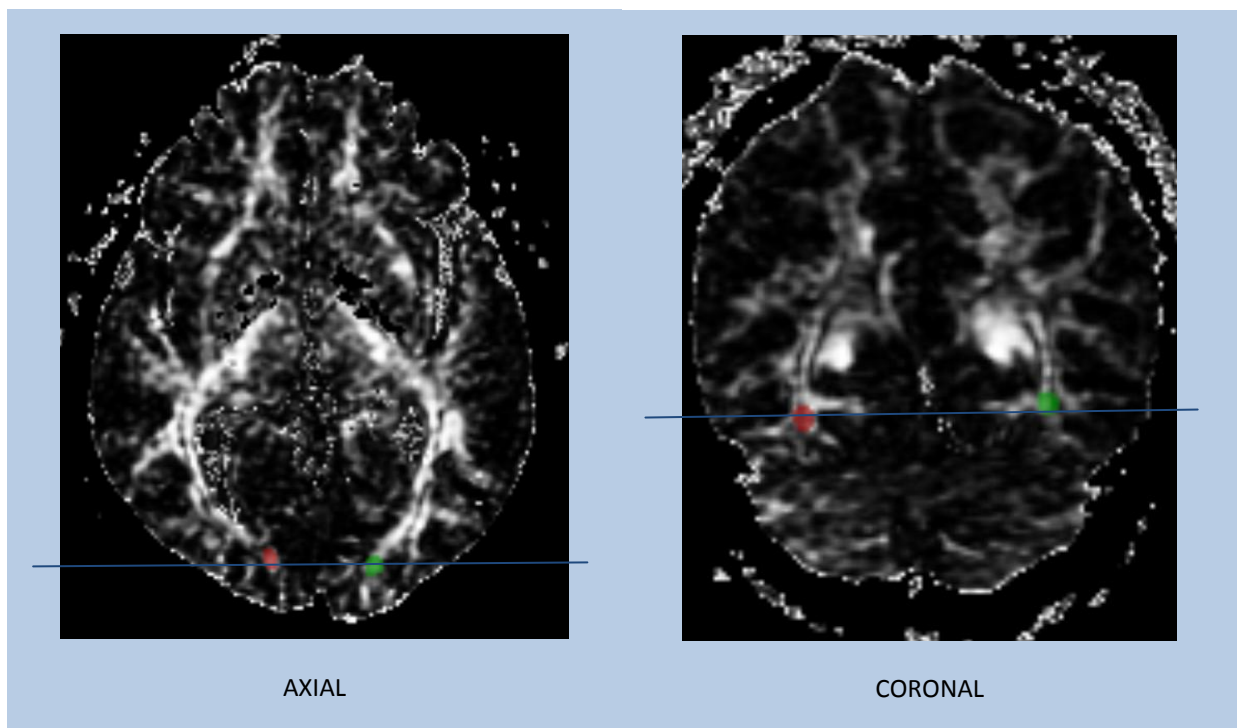


Figura 6.22 – Referência cruzada para o Lobo Occipital.

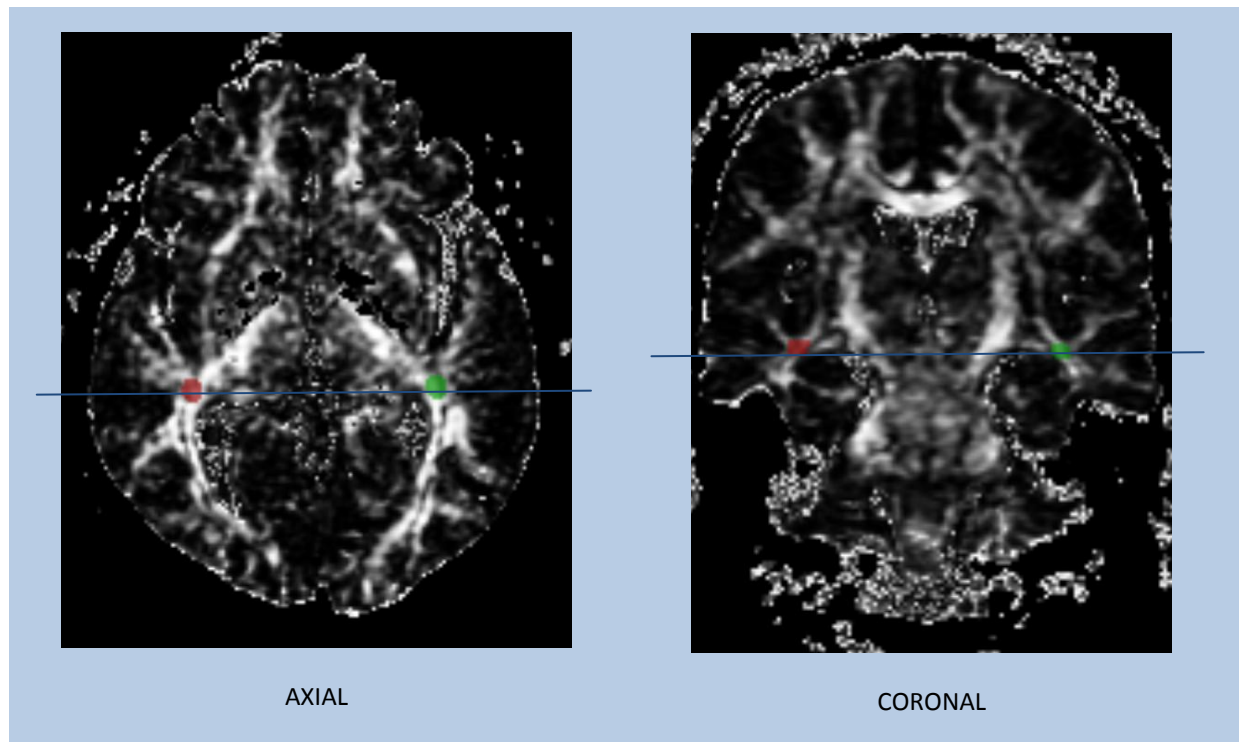


Figura 6.23 – Referência cruzada para o Lobo Temporal.

6.2 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS DOIS HEMISFÉRIOS

Na Doença de Alzheimer é normalmente observada uma assimetria dos hemisférios cerebrais. Esta assimetria pode revelar défices predominantes do hemisfério esquerdo ou direito. Um hemisfério esquerdo afectado estaria associado a um perfil caracterizado por disfunções da linguagem, enquanto que a presença de défices no hemisfério direito estaria mais associado a uma perturbação da motricidade. Parece no entanto que é mais frequente e mais facilmente diagnosticada a assimetria no hemisfério esquerdo, porque este é o hemisfério dominante em quase todas as pessoas dexas e em muitas pessoas canhotas. Para verificar tais diferenças entre os dois hemisférios foram comparados os valores de FA e ADC obtidos para cada hemisfério.

É ainda importante referir que os resultados do esplénio e do joelho do corpo caloso apenas constam da análise global do cérebro, uma vez que se encontram na sua zona mediana, pelo que não fazia sentido lateralizar os resultados.

6.2.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS NO HEMISFÉRIO DIREITO

Na tabela seguinte, é possível observar as medianas dos valores de FA obtidos no hemisfério direito, em cada região de substância branca para cada grupo de pacientes com alterações de memória, e as comparações entre esses mesmos grupos com um nível de significância estatístico de 0.05.

Região	Pacientes com MCI (n=4) Q2(Q1,Q3)	Pacientes com Pré-MCI (n=5) Q2(Q1,Q3)	Sujeitos de controlo (n=7) Q2(Q1,Q3)	Pacientes com MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com Pré-MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com MCI vs Pacientes com Pré-MCI
Áreas Pericalosas	0.31(0.28,0.35)	0.32(0.30,0.37)	0.33(0.30,0.34)	p=0.70	p=0.80	p=0.46
Cápsula Interna	0.31(0.30,0.32)	0.39(0.31,0.46)	0.42(0.33,0.57)	p=0.008**	p=0.46	p=0.14
Lobo Frontal	0.33(0.27,0.35)	0.28(0.26,0.35)	0.34(0.32,0.43)	p=0.45	p=0.12	p=0.46
Lobo Parietal	0.31(0.20,0.38)	0.31(0.26,0.34)	0.31(0.26,0.34)	p=1.00	p=0.68	p=1.00
Lobo Temporal	0.33(0.31,0.42)	0.38(0.36,0.43)	0.40(0.40,0.46)	p=0.13	p=0.22	p=0.22
Lobo Occipital	0.34(0.30,0.42)	0.38(0.29,0.40)	0.36(0.29,0.42)	p=0.85	p=0.80	p=1.00
Girus Cingulato Posterior	0.21(0.20,0.30)	0.22(0.17,0.24)	0.19(0.14,0.30)	p=0.45	p=0.93	p=0.80

Nota - Os dados desta tabela são medianas dos valores de FA. Os valores entre parênteses correspondem aos percentis 25 e 75 respectivamente

**Muito significativo para $p \leq 0.01$

Tabela 6.1 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.

Estes dados podem ser visualizados graficamente na fig. 6.24 onde são apresentados os valores para o Controlo, Pré-MCI e MCI por cada região.

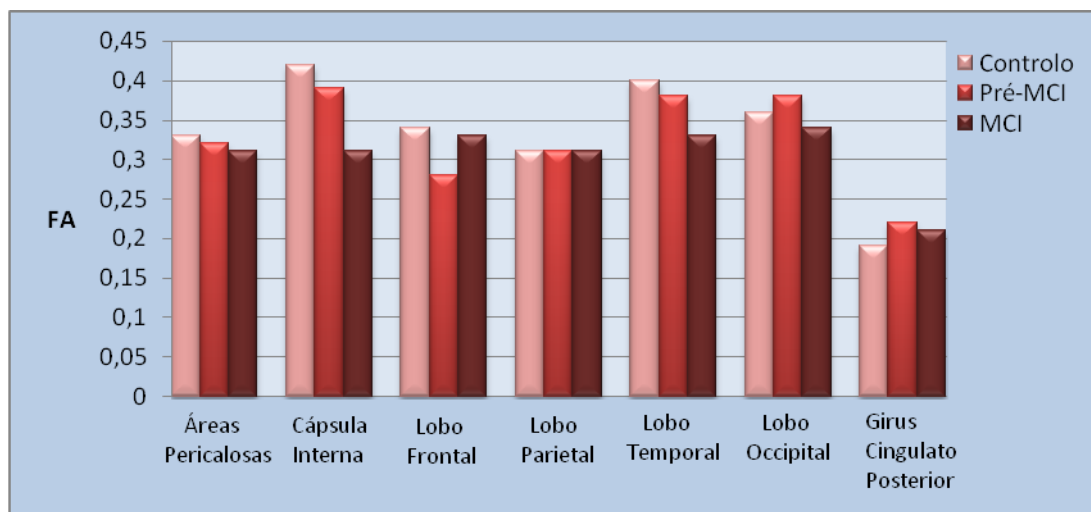


Figura 6.24 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.

Seguidamente podem ser observadas as medianas dos valores de ADC para cada região da substância branca onde foram efectuadas medições.

Região	Pacientes com MCI (n=4) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Pacientes com Pré-MCI (n=5) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Sujeitos de controlo (n=7) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Pacientes com MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com Pré-MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com MCI vs Pacientes com Pré-MCI
Áreas Pericalosas	3.83(3.42,3.91)	3.25(2.90,3.29)	3.38(2.82,4.00)	p=0.45	p=0.37	p=0.03*
Cápsula Interna	3.26(3.20,3.31)	3.13(2.61,3.36)	3.29(2.32,3.64)	p=0.85	p=0.57	p=0.46
Lobo Frontal	3.05(2.82,3.27)	3.11(2.50,3.23)	2.97(2.52,3.16)	p=0.45	p=0.80	p=0.62
Lobo Parietal	2.84(2.80,3.06)	2.86(2.64,3.18)	2.78(2.69,3.21)	p=0.34	p=0.80	p=1.00
Lobo Temporal	3.42(3.37,3.77)	3.40(2.81,3.55)	3.42(2.51,3.57)	p=0.57	p=0.80	p=0.46
Lobo Occipital	2.57(2.44,2.78)	2.60(2.44,2.73)	2.73(2.43,2.87)	p=0.57	p=0.37	p=1.00
Girus Cingulato Posterior	3.42(3.38,4.08)	3.35(2.72,3.48)	3.13(2.62,3.94)	p=0.34	p=0.80	p=0.33

Nota - Os dados desta tabela são medianas dos valores de ADC(mm²/s). Os valores entre parênteses correspondem aos percentis 25 e 75 respectivamente.

*Significativo para p≤0.05

Tabela 6.2 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.

Estes resultados podem ser observados graficamente na fig. 6.25:

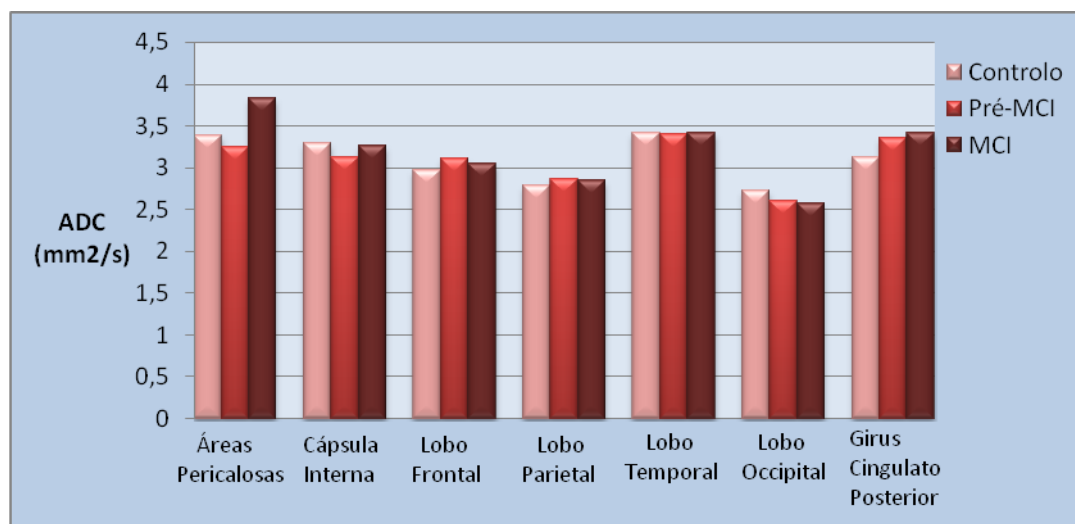


Figura 6.25 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério direito.

Existem diferenças muito significativas nos valores de FA para p≤0.01 entre o grupo de Controlo e MCI na cápsula interna, revelando o grupo de Controlo uma mediana mais alta comparativamente com o outro grupo.

Relativamente aos valores de ADC existem diferenças significativas entre o grupo de Pré-MCI e MCI nas áreas pericalosas, revelando o grupo de MCI uma mediana mais alta comparativamente com o outro grupo.

6.2.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS NO HEMISFÉRIO ESQUERDO

Na tabela seguinte, estão representadas as medianas dos valores de FA obtidos no hemisfério esquerdo em cada região de substância branca onde foram efectuadas marcações.

Região	Pacientes com MCI (n=4) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Pacientes com Pré-MCI (n=5) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Sujeitos de controlo (n=7) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Pacientes com MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com Pré-MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com MCI vs Pacientes com Pré-MCI
Áreas Pericalosas	0.27(0.22,0.35)	0.28(0.25,0.32)	0.31(0.24,0.36)	p=0.71	p=0.69	p=0.81
Cápsula Interna	0.42(0.38,0.43)	0.43(0.41,0.56)	0.48(0.38,0.60)	p=0.26	p=0.94	p=0.62
Lobo Frontal	0.36(0.33,0.38)	0.34(0.29,0.37)	0.31(0.29,0.36)	p=0.26	p=0.94	p=0.22
Lobo Parietal	0.31(0.24,0.35)	0.28(0.23,0.31)	0.29(0.20,0.35)	p=0.71	p=0.47	p=0.33
Lobo Temporal	0.30(0.27,0.32)	0.34(0.31,0.39)	0.37(0.27,0.43)	p=0.13	p=0.47	p=0.05*
Lobo Occipital	0.28(0.25,0.36)	0.34(0.25,0.38)	0.30(0.26,0.35)	p=0.57	p=0.57	p=0.46
Girus Cingulato Posterior	0.15(0.12,0.23)	0.21(0.13,0.31)	0.23(0.20,0.26)	p=0.19	p=0.81	p=0.46

Nota - Os dados desta tabela são medianas dos valores de FA. Os valores entre parênteses correspondem aos percentis 25 e 75 respectivamente.

*Significativo para $p \leq 0.05$

Tabela 6.3 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.

Estes dados também podem ser visualizados graficamente na fig. 6.26.

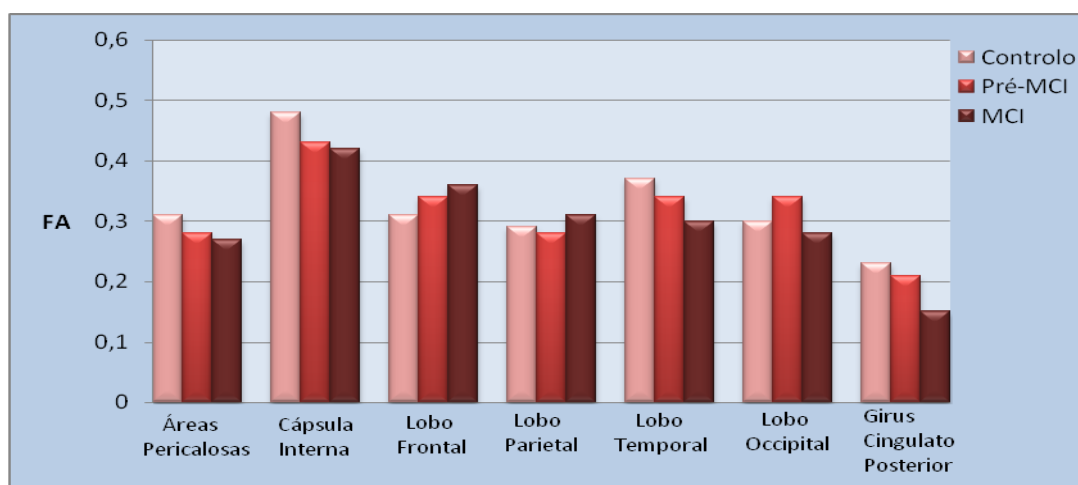


Figura 6.26 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.

As medianas dos valores de ADC obtidos para os diferentes grupos com perturbações de memória, assim como a comparação entre eles podem ser observadas na tabela 6.4.

Região	Pacientes com MCI (n=4)	Pacientes com Pré-MCI (n=5)	Sujeitos de controlo (n=7)	Pacientes com MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com Pré-MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com MCI vs Pacientes com Pré-MCI
Áreas Pericalosas	3.74(3.43,3.79)	3.28(2.92,3.39)	3.77(2.74,4.03)	p=1.00	p=0.47	p=0.05*
Cápsula Interna	3.05(3.02,3.14)	3.19(2.62,3.22)	2.93(2.24,3.54)	p=0.71	p=0.81	p=0.22
Lobo Frontal	3.12(2.62,3.55)	2.88(2.68,3.05)	2.87(2.67,3.24)	p=0.71	p=0.94	p=0.33
Lobo Parietal	2.96(2.78,3.10)	3.07(2.90,3.26)	3.00(2.79,3.65)	p=0.57	p=0.94	p=0.33
Lobo Temporal	3.44(3.31,3.67)	3.46(2.78,3.58)	3.42(2.60,3.80)	p=0.85	p=0.94	p=0.62
Lobo Occipital	2.92(2.74,3.01)	2.85(2.71,2.98)	2.80(2.50,2.98)	p=0.26	p=0.47	p=0.46
Girus Cingulato Posterior	3.40(3.26,3.68)	3.29(2.65,3.35)	3.35(2.46,3.88)	p=0.71	p=0.57	p=0.14

Nota - Os dados desta tabela são medianas dos valores de ADC(mm²/s). Os valores entre parênteses correspondem aos percentis 25 e 75 respectivamente.

*Significativo para p≤0.05

Tabela 6.4 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.

Estes resultados podem ser observados gráficamente na fig.6.27.

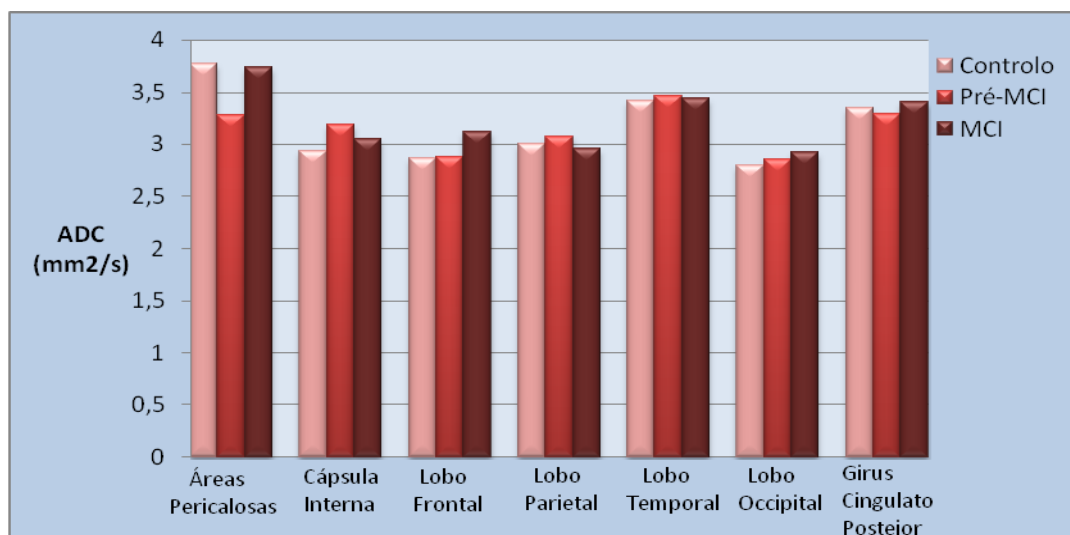


Figura 6.27 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas no hemisfério esquerdo.

Existem diferenças significativas entre o grupo de Pré-MCI e MCI no lobo temporal, revelando o grupo de Pré-MCI uma mediana mais alta comparativamente com o grupo de MCI.

Em relação aos valores de ADC, tal como no hemisfério direito existem diferenças significativas nos valores para $p \leq 0.05$ entre o grupo de Pré-MCI e MCI nas áreas pericalosas, revelando o grupo de Pré-MCI uma mediana mais baixa comparativamente com o outro grupo.

6.3 ANÁLISE COMPARATIVA DOS RESULTADOS NO TOTAL

Na tabela seguinte, é possível observar as medianas dos valores de FA obtidos em cada região de substância branca, agora incluindo os valores obtidos no joelho e no esplénio do corpo caloso.

Região	Pacientes com MCI (n=4) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Pacientes com Pré-MCI (n=5) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Sujeitos de controlo (n=7) <i>Q2(Q1,Q3)</i>	Pacientes com MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com Pré-MCI vs Sujeitos de Controlo	Pacientes com MCI vs Pacientes com Pré-MCI
Joelho do Corpo Caloso	0.44(0.28,0.59)	0.48(0.39,0.49)	0.54(0.38,0.66)	p=0.26	p=0.46	p=1.00
Esplénio do Corpo Caloso	0.41(0.31,0.51)	0.38(0.23,0.55)	0.45(0.25,0.66)	p=0.70	p=0.46	p=0.80
Áreas Pericalosas	0.28(0.25,0.35)	0.30(0.28,0.34)	0.33(0.25,0.35)	p=0.70	p=0.93	p=0.39
Cápsula Interna	0.36(0.34,0.38)	0.41(0.36,0.51)	0.45(0.35,0.60)	p=0.15	p=0.87	p=0.14
Lobo Frontal	0.34(0.30,0.38)	0.32(0.27,0.35)	0.33(0.32,0.38)	p=1.00	p=0.33	p=0.32
Lobo Parietal	0.28(0.26,0.35)	0.29(0.24,0.40)	0.29(0.24,0.40)	p=0.85	p=0.68	p=0.71
Lobo Temporal	0.33(0.29,0.37)	0.36(0.34,0.41)	0.38(0.35,0.44)	p=0.06	p=0.33	p=0.22
Lobo Occipital	0.33(0.27,0.36)	0.37(0.27,0.39)	0.30(0.29,0.36)	p=0.92	p=0.51	p=0.33
Girus Cingulato Posterior	0.18(0.16,0.26)	0.21(0.15,0.28)	0.19(0.18,0.28)	p=0.45	p=0.74	p=1.00

Nota - Os dados desta tabela são medianas dos valores de FA. Os valores entre parênteses correspondem aos percentis 25 e 75 respectivamente.

Tabela 6.5 – Valores de FA nas regiões de substância branca seleccionadas.

Estes dados podem ser visualizados graficamente na fig. 6.28.

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

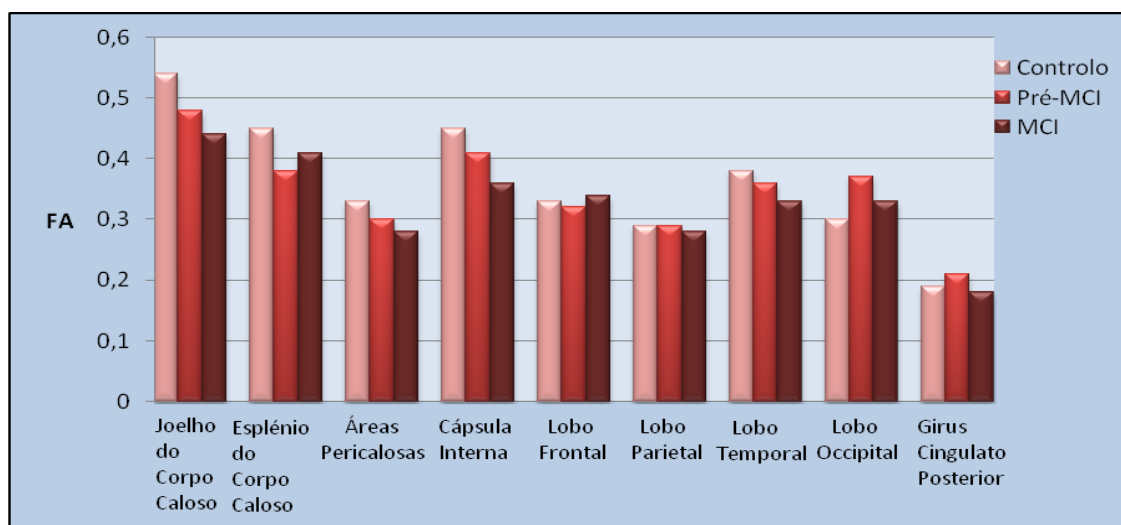


Figura 6.28 –Valores de FA nas regiões de substância branca.

As medianas dos valores de ADC obtidos para o Controlo, Pré-MCI e MCI por cada região podem ser observadas na tabela 6.6.

Região	Pacientes com MCI (n=4) Q2(Q1,Q3)	Pacientes com Pré-MCI (n=5) Q2(Q1,Q3)	Sujeitos de controlo (n=7) Q2(Q1,Q3)	Pacientes com MCI vs Sujeitos de Controlo p	Pacientes com Pré-MCI vs Sujeitos de Controlo p	Pacientes com MCI vs Pacientes com Pré-MCI p
Joelho do Corpo Caloso	4.20(3.51,5.19)	3.85(3.33,4.17)	3.93(3.52,4.02)	p=0.57	p=0.68	p=0.46
Esplénio do Corpo Caloso	5.01(4.14,6.03)	4.44(3.19,4.88)	3.79(3.34,4.87)	p=0.09	p=0.93	p=0.08
Áreas Pericalosas	3.79(3.43,3.84)	3.30(2.91,3.31)	3.58(2.72,4.01)	p=0.57	p=0.37	p=0.03*
Cápsula Interna	3.15(3.12,3.23)	3.17(2.62,3.29)	3.23(2.26,3.66)	p=0.85	p=0.57	p=0.62
Lobo Frontal	3.08(2.72,3.41)	3.00(2.59,3.13)	2.92(2.56,3.13)	p=0.25	p=0.93	p=0.46
Lobo Parietal	2.92(2.81,3.05)	3.09(2.77,3.15)	2.79(2.75,3.29)	p=0.85	p=0.81	p=0.39
Lobo Temporal	3.52(3.37,3.61)	3.43(2.80,3.57)	3.42(2.61,3.68)	p=0.70	p=0.81	p=0.33
Lobo Occipital	2.74(2.59,2.89)	2.74(2.58,2.85)	2.71(2.47,2.96)	p=0.85	p=0.81	p=0.62
Girus Cingulato Posterior	3.50(3.40,3.71)	3.33(2.69,3.41)	3.24(2.55,3.66)	p=0.45	P=0.57	p=0.05*

Nota - Os dados desta tabela são medianas dos valores de ADC(mm²/s). Os valores entre parênteses correspondem aos percentis 25 e 75 respectivamente.

*Significativo para p≤0.05

Tabela 6.6 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas.

Estes dados podem ser visualizados gráficamente na figura 6.29.

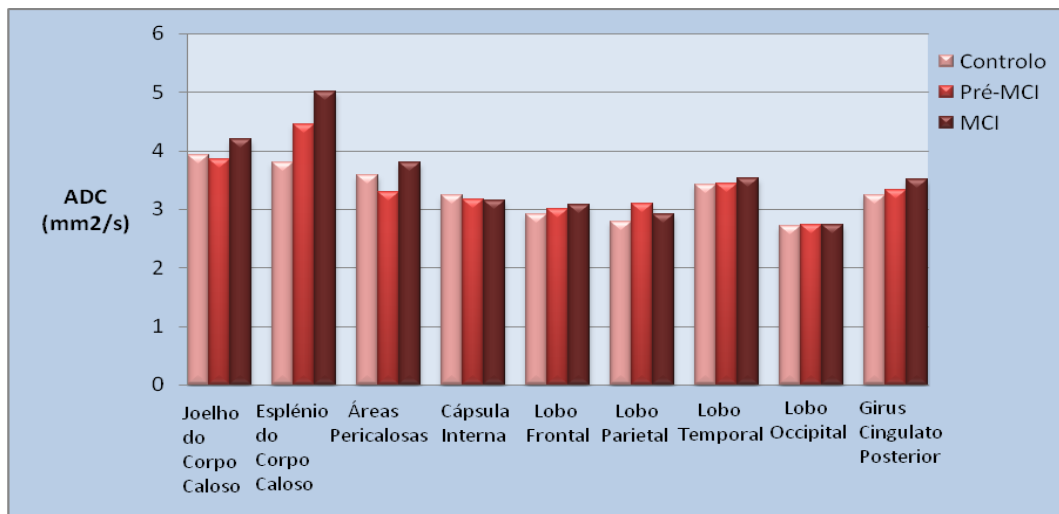


Figura 6.29 – Valores de ADC nas regiões de substância branca seleccionadas.

Existem diferenças significativas nos valores de ADC para $p \leq 0.05$ entre o grupo Pré-MCI e MCI nas áreas pericalosas, revelando o grupo MCI uma mediana mais alta comparativamente com o outro grupo.

Relativamente ainda aos valores de ADC, também existem diferenças significativas para $p \leq 0.05$ entre o grupo Pré-MCI e MCI no girus cingulato posterior, revelando o grupo de Pré-MCI uma mediana mais baixa comparativamente com o grupo de MCI.

6.4 PROBLEMAS ENFRENTADOS

Ao longo do trabalho, foram surgindo vários problemas nomeadamente relacionados com o facto de se estar a lidar com uma técnica de imagem médica recente.

Um dos problemas encontrados, foi o facto de se terem analisado imagens axiais e coronais. Apesar de não se terem verificado grandes discrepâncias nos valores obtidos, no caso das imagens axiais a marcação de certas regiões de interesse (ROI's) foi bastante difícil.

Outro dos problemas a ter em conta, é a capacidade do programa utilizado. Uma dificuldade comum dos programas dedicados à computação de imagens médicas é o processamento de imagens com muita resolução que pode levar o programa a terminar (crash) sem que haja

sintomas de exaustão da capacidade de processamento dos computadores. Tal facto também se verificou com a marcação de várias regiões de interesse.

O programa apresenta ainda outras limitações tais como não permitir a correcção do movimento de imagens e relativamente ainda às regiões de interesse, a impossibilidade de definir o volume e a forma (circular, oval, quadrada) dos ROIs tendo-se marcado todas as regiões de interesse manualmente.

É também importante referir que se trata de um programa gratuito de investigação não comercial, e que ao longo da execução desta dissertação, foram lançadas três actualizações do software com o intuito de melhorar o programa. Tal facto permite-nos concluir que este programa apresenta algumas limitações mas que estão a ser resolvidas.

O estudo também foi condicionado pelo reduzido número de sujeitos envolvidos.

CAPÍTULO 7 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo é discutida a consistência dos resultados obtidos de acordo com os objectivos definidos por comparação com o trabalho já efectuado sobre este tema, procurando interpretar e comentar as situações excepcionais e justificar as diferenças encontradas entre os resultados obtidos.

Verificou-se que normalmente os valores de Anisotropia Fraccional (FA) são mais elevados no grupo de controlo e mais baixos no grupo de MCI, e que os valores de Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) são mais baixos em indivíduos sem patologia associada e mais altos em pacientes com MCI.

Na Imagem de Tensor de Difusão, valores elevados de ADC estão relacionados com neurodegeneração, e valores baixos da anisotropia fraccional indicam distúrbios na homogeneidade e direcionalidade da substância branca.

A difusão da água depende da presença de barreiras estruturais microscópicas no tecido que pode alterar o movimento aleatório das moléculas da água. Membranas de corpos celulares, axónios e bainhas de mielina alteram o movimento da água no tecido cerebral. Perturbações nas membranas das células e a perda de mielina vão diminuir a restrição do movimento da água e assim é esperado que o ADC aumente[13].

A diminuição da anisotropia reflecte a diminuição da densidade de fibras incluindo perda de membranas axonais ou mielina, o que indica a degradação microestrutural da substância branca na DA e no MCI[14].

Comparando os dois hemisférios verificou-se que não foram registadas diferenças significativas nos valores de FA, mas em ambos os hemisférios foram observadas alterações nos valores do ADC nas áreas pericalosas entre os grupos Pré-MCI e MCI. O corpo caloso e as regiões que lhe são adjacentes têm um grau de mielinização muito elevado e são locais onde as fibras estão altamente organizadas. O cruzamento de fibras pode alterar dramaticamente os valores de anisotropia na resolução espacial da imagem do tensor de difusão para que assim os efeitos nestes locais com poucos ou nenhuns cruzamentos de fibras possam ser mais facilmente detectados[12].

No hemisfério direito também se observaram alterações da anisotropia fraccional na cápsula interna entre o grupo de controlo e o de MCI, tendo-se verificado uma diminuição muito

significativa destes valores nos pacientes com MCI. As medições na cápsula interna foram efectuadas na via piramidal onde os feixes são muito densos logo terá valores de anisotropia mais elevados.

No hemisfério esquerdo verificou-se uma diminuição significativa nos valores de FA no lobo temporal, que também é uma das regiões mais afectadas pela progressão da DA.

Comparando o cérebro na sua globalidade, verificou-se que as principais alterações se observaram nos valores de ADC nas áreas pericalosas e no girus cingulato posterior.

O girus cingulato posterior faz parte do sistema límbico e estudos indicam que está envolvido desde cedo na progressão da doença de Alzheimer[13].

As principais alterações foram observadas entre o grupo de Pré-MCI e MCI, e entre o grupo de controlo e MCI. Não foram detectadas diferenças significativas entre o grupo de controlo e de Pré-MCI em nenhuma das regiões de substância branca.

Seriam esperadas alterações mais significativas no lobo temporal e no esplénio do corpo caloso, uma vez que esta região consiste nos percursos de fibras que ligam o córtex temporo-parieto-occipital e que são afectados na doença de Alzheimer.

Uma possível explicação que pode justificar os resultados obtidos foi a definição de alguns parâmetros na aquisição das imagens, entre os quais as dimensões do voxel. O voxel tinha a forma de um paralelepípedo (anisotrópico) originando uma melhor resolução nas faces quadradas, mas nas faces rectangulares como estas têm dimensões diferentes quando é realizada a média dos tensores existentes no pixel, o valor de anisotropia do tecido em análise pode ser afectado, uma vez que nesta face podem ser incluídas várias medidas de tecidos diferentes. Seria então vantajoso que o voxel fosse isotrópico.

Algumas discrepâncias também podem ter como explicação, o facto de as regiões de interesse (ROI's) serem um pouco grandes e não tenham só substância branca.

Outra explicação plausível são as diferenças dos métodos utilizados nos vários trabalhos, nomeadamente o tamanho e posicionamento dos ROI's, e o reduzido número de sujeitos envolvidos, que prejudicou a consistência dos resultados deste trabalho a nível estatístico.

No tratamento estatístico optou-se por calcular a mediana em vez do valor médio, pois é um método mais rigoroso, a amostra como já foi referido era muito reduzida e a média apesar de mais discriminatória é também mais sensível a factores aberrantes.

CAPÍTULO 8 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A RM tem revolucionado o estudo do cérebro e do sistema nervoso central devido à sua alta resolução espacial, à ausência de exposição a radiação ionizante e ao aparecimento de várias técnicas de imagem entre elas a Imagem de Tensor de Difusão (DTI).

Esta tem sido utilizada para demonstrar e detectar anomalias numa grande variedade de doenças, através da determinação da magnitude e direcção de difusão das moléculas de água, permitindo a avaliação da integridade estrutural da substância branca. Esta técnica permite obter valores do ADC (Coeficiente de Difusão) e da FA (Anisotropia Fraccional) dos tecidos cerebrais.

O objectivo desta dissertação consistiu na análise e comparação desses valores entre diferentes grupos de doentes com alterações de memória. Para tal recorreu-se ao programa MedINRIA.

O MedINRIA é um programa bastante intuitivo e fácil de manipular, que permitiu a marcação das regiões de interesse (ROI's) e assim medir a Anisotropia Fraccional e o Coeficiente de Difusão Aparente em várias regiões do cérebro, com o intuito de detectar alterações na substância branca. Foram observadas alterações nos valores de FA, na cápsula interna e no lobo temporal, e em relação aos valores de ADC as diferenças mais significativas verificaram-se nas áreas pericalosas e no girus cingulato posterior.

O estudo foi limitado pelo pequeno número de sujeitos envolvidos, pelo que uma possível continuação deste trabalho passaria pela realização de estudos com maiores populações, de forma a providenciar mais informação sobre as alterações na substância branca e assim confirmar o potencial desta técnica. Ao efectuar maiores estudos em pacientes com MCI vai ajudar a determinar as regiões específicas onde ocorrem alterações na substância branca nos indivíduos que evoluem para a Doença de Alzheimer e nos indivíduos em que não ocorre progressão.

De qualquer modo, foi definida toda a metodologia para detectar alterações na substância branca entre diferentes grupos com perturbações da memória.

Como trabalho futuro seria também importante estudar outras regiões de importância na Doença de Alzheimer, nomeadamente o hipocampo, que é uma estrutura essencial para a memória e cujo envolvimento na doença ocorre desde muito cedo.

Seria também interessante utilizar diferentes softwares como o Diffusion Toolkit e o Functool Diffusion Tensor (programa da GE), com o intuito de analisar e comparar os resultados obtidos em diferentes programas.

Há ainda que ter em conta que a Doença de Alzheimer é uma doença com causas e tratamentos ainda desconhecidos, pelo que é de extrema importância a continuação de estudos que avaliem o estado de degeneração do córtex cerebral (substância cinzenta), tal como o nível de degeneração dos percursos neuronais que interligam essas regiões (substância branca).

Em conclusão, a Imagem de Tensor de Difusão é uma técnica promissora para a investigação de pacientes com suspeita de defeito cognitivo ligeiro, possibilitando a detecção precoce da doença e assim permitindo melhores opções de tratamento. Esta técnica conjuntamente com outras técnicas por RM, não invasivas, como a volumetria e a imagem funcional revelam-se promissoras no contributo para o estudo de patologias da substância branca.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Silva, C. (1998). *Processamento de Dados Electroencefalográficos*. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.
- [2] Jellison B.J., Field A.S., Medow J., Lazar M., Salamat M.S., Alexander A.(2004). *Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns*. AJNR Am J Neuroradiol; 25:356-369.
- [3] J.A. Esperança Pina. *Anatomia Humana da Relação*. 3ªEdição, LIDEL
- [4] Seeley, Tate, Stephens. *Anatomia & Fisiologia*. 3ª Edição, Lusodidacta.
- [5] Petrella, J.R., Coleman R.E., Doraiswamy P.M., (2003). *Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future*. Radiology.
- [6] Silva, C. *Bases Físicas das Imagens de RMN*. Escola Superior de Saúde de Faro.
- [7] Forjaz Secca, M. (2007). *Apontamentos de Imagiologia*. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Lisboa.
- [8] *What is Diffusion Tensor Imaging (DTI)?* GE Medical Systems 2001
- [9] Ramani, A., Jensen, J.H., Herlpern, J.A. (2006). *Quantitative MR Imaging in Alzheimer Disease*. Radiology .
- [10] Fillard, P., Toussaint, N., Pennec, X. (2006). *MEDINRIA: DT-MRI processing and visualization software*.
- [11] Santos, A.B. (2007). *Contribuição da Tractografia de Tensor de Difusão na Avaliação para Cirurgia na Epilepsia*. Faculdade de Ciência e Tecnologia, Lisboa.
- [12] Stahl, R., Dietrich, O., Teipel, S.J., Hampel. H., Reiser, M.F., Schoenberg, M.F. (2007). *White Matter Damage in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Assessment with Diffusion-Tensor MR Imaging and Parallel Imaging Techniques*. Radiology: 243: 2.
- [13] Kantarci, K., Jack C. R., Xu Y. C., et al. (2001). *Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Regional Diffusivity of Water*. Radiology: 219:101-107.
- [14] Cho, H., Yang, D. W., Shon, Y. M., et al. (2007). *Abnormal Integrity of Corticocortical Tracts in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study*. Departments of Neurology and Radiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea.

APÊNDICE 1 – EQUAÇÕES DA IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO

Anisotropia Relativa

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{(\lambda_1 - \bar{D})^2 + (\lambda_2 - \bar{D})^2 + (\lambda_3 - \bar{D})^2}{\bar{D}^2}}$$

Rácio de Volume

$$VR = 1 - \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\bar{D}^3}$$

λ_1, λ_2 e λ_3 são os valores próprios dos vectores principais v_1, v_2 e v_3 , respectivamente.

\bar{D} é a soma dos valores próprios ($\bar{D} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$) do tensor de difusão.

ANEXO I - MEDIÇÕES

MEDIÇÕES NO GRUPO DE CONTROLO

Joelho do Corpo Caloso	
FA	ADC
0,545564	3,94398
0,662794	2,89702
0,345869	4,02445
0,384147	4,34415
0,65674	3,51698
0,601866	3,93379
0,440113	3,91108

Esplénio do Corpo Caloso	
FA	ADC
0,596565	3,78646
0,665181	3,33948
0,410627	4,72325
0,746828	2,64593
0,146153	4,87842
0,452669	3,78519
0,251468	5,49602

Áreas Pericalosas	
Lado Direito	
FA	ADC
0,297065	4,04954
0,317259	2,7465
0,300204	2,9557
0,313103	2,70949
0,190581	6,20447
0,472431	4,97216
0,325793	4,05404
0,325652	3,50109
0,350498	2,67253
0,360815	2,68988
0,364836	3,01539
0,324163	2,87541
0,321971	3,03195
0,268271	2,70227

Áreas Pericalosas	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,148413	4,08729
0,323045	2,98201
0,294118	2,82187
0,425099	2,73375
0,122383	6,05271
0,392677	5,09175
0,22521	4,57219
0,227043	3,47779
0,450149	2,50477
0,372637	2,37432
0,294831	2,81889
0,360515	2,88752
0,235313	2,97059
0,314602	2,98239

Cápsula Interna	
Lado Direito	
FA	ADC
0,322744	3,64514
0,460626	2,34994
0,568724	2,32783
0,602243	2,16828
0,41774	4,82866
0,329991	3,59432
0,369883	3,29191

Cápsula Interna	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,349371	3,67106
0,563766	2,28033
0,634095	2,18745
0,603231	2,23811
0,481358	2,93231
0,38026	3,54022
0,422311	3,17486

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

Lobo Frontal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,333851	3,01933
0,397068	2,52179
0,322148	2,64593
0,425374	2,11958
0,337379	2,97019
0,653457	3,15818
0,235524	3,39992

Lobo Frontal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,30824	3,23598
0,357216	2,66954
0,350507	2,47185
0,294275	2,73178
0,315765	2,87458
0,47711	3,10074
0,253846	3,28002

Lobo Parietal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,262543	3,21305
0,344734	2,69126
0,303919	2,68731
0,241644	3,60843
0,462723	2,51486
0,312281	2,79880
0,336784	2,78478

Lobo Parietal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,230849	3,38148
0,501002	2,82308
0,287013	2,78858
0,204182	4,02076
0,352647	2,9989
0,347601	2,79319
0,191857	3,64829

Lobo Temporal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,405375	3,79633
0,415635	2,84788
0,459904	2,51598
0,516264	2,50973
0,404618	3,42752
0,40201	3,57491
0,333454	3,56833

Lobo Temporal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,364838	3,90665
0,512632	2,38173
0,273644	2,6977
0,365998	2,59759
0,426989	3,42155
0,26656	3,80197
0,375102	3,6001

Lobo Occipital	
Lado Direito	
FA	ADC
0,564794	2,86601
0,368603	2,40472
0,305754	2,42607
0,242361	2,7358
0,365209	2,82753
0,28793	2,58173
0,420903	2,94565

Lobo Occipital	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,479062	3,1464
0,240059	2,62926
0,282888	2,50545
0,297974	2,02739
0,349029	2,80453
0,313809	2,84983
0,263183	2,98129

Girus Cingulato Posterior	
Lado Direito	
FA	ADC
0,297412	3,95678
0,099245	3,9399
0,158103	2,62003
0,189747	2,59858
0,272818	3,12355
0,357864	3,65455
0,141078	3,13263

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

Girus Cingulato Posterior	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,258869	3,879
0,259655	2,45955
0,225475	2,22803
0,205088	2,5117
0,102364	4,20568
0,252253	3,60401
0,200767	3,35056

MEDIÇÕES NO GRUPO PRÉ-MCI

Joelho do Corpo Caloso	
FA	ADC
0,391918	3,91954
0,488212	3,03237
0,4865	3,84791
0,388577	4,41711
0,475262	3,63225

Esplénio do Corpo Caloso	
FA	ADC
0,45306	3,73147
0,650323	2,64329
0,121933	4,87363
0,332146	4,894
0,380034	4,44154

Áreas Pericalosas	
Lado Direito	
FA	ADC
0,264097	3,50639
0,295944	2,53923
0,339551	3,46733
0,358768	3,67298
0,496228	3,4723
0,289015	2,9914
0,358285	2,60506
0,332649	2,99794
0,283073	2,83454
0,310852	3,18731

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

Áreas Pericalosas	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,219779	3,55587
0,221768	2,66404
0,298296	3,74912
0,337554	3,4816
0,340196	3,56339
0,235937	2,8961
0,337222	2,56299
0,296364	3,07018
0,225874	3,22404
0,339282	3,0104

Cápsula Interna	
Lado Direito	
FA	ADC
0,334406	3,12419
0,53873	2,10114
0,391145	3,13506
0,2962	3,40277
0,392354	3,31614

Cápsula Interna	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,410647	3,12792
0,691618	2,11581
0,432846	3,21207
0,412342	3,19148
0,437017	3,23663

Lobo Frontal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,259245	3,12424
0,253022	2,36999
0,284602	3,10987
0,303062	3,33238
0,392545	2,62782

Lobo Frontal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,280427	2,8855
0,29225	2,493
0,371706	3,13183
0,345085	2,97257
0,365208	2,87308

Lobo Parietal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,367239	2,77671
0,311324	2,50676
0,299352	3,11357
0,320161	2,85992
0,227504	3,2416

Lobo Parietal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,285767	2,96723
0,341376	2,83502
0,280981	3,07105
0,271579	3,34494
0,18557	3,1748

Lobo Temporal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,377561	3,18639
0,486196	2,44126
0,381033	3,61815
0,35386	3,4764
0,366594	3,39645

Lobo Temporal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,320009	3,17819
0,413236	2,38942
0,344491	3,61728
0,300445	3,55333
0,359002	3,46106

Lobo Occipital	
Lado Direito	
FA	ADC
0,380164	2,33036
0,268399	2,54514
0,413148	2,60236
0,313064	2,82544
0,396069	2,6371

Lobo Occipital	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,391844	2,73759
0,19158	2,68667
0,369902	2,95482
0,301759	3,01231
0,339319	2,85369

Girus Cingulato Posterior	
Lado Direito	
FA	ADC
0,224253	3,17263
0,20492	2,26733
0,138032	3,44903
0,251736	3,52317
0,23405	3,35416

Girus Cingulato Posterior	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,210562	3,03772
0,119671	2,2697
0,135384	3,28715
0,307297	3,39341
0,321153	3,31097

MEDIÇÕES NO GRUPO MCI

Joelho do Corpo Caloso	
FA	ADC
0,596703	3,4329
0,301689	5,37787
0,267379	4,63865
0,573223	3,77498

Esplénio do Corpo Caloso	
FA	ADC
0,458568	3,86748
0,360351	4,97142
0,52787	5,05627
0,295076	6,35809

Áreas Pericalosas	
Lado Direito	
FA	ADC
0,377217	3,60854
0,262125	4,64959
0,224178	4,71895
0,465074	4,55059
0,250852	2,97323
0,298593	3,21047
0,374399	2,88247
0,257039	3,16394

Áreas Pericalosas	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,327174	3,71373
0,176365	4,09245
0,159025	4,56952
0,462553	4,37008
0,261739	2,96472
0,239524	3,4347
0,326162	2,87613
0,275098	3,21617

Cápsula Interna	
Lado Direito	
FA	ADC
0,311098	3,2538
0,319777	3,32781
0,322727	3,18473
0,298788	3,25963

Cápsula Interna	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,417463	3,01815
0,438288	3,16653
0,414932	3,04229
0,372751	3,05714

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

Lobo Frontal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,34987	2,79843
0,301851	2,89733
0,259271	3,19751
0,383865	3,30222

Lobo Frontal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,376935	2,45491
0,346978	3,09911
0,321505	3,13997
0,38546	3,68999

Lobo Parietal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,181087	2,85761
0,347452	2,79695
0,390983	2,81533
0,265266	3,12316

Lobo Parietal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,335143	2,88734
0,230154	3,12449
0,35965	2,74755
0,289418	3,04324

Lobo Temporal	
Lado Direito	
FA	ADC
0,445081	3,88696
0,360021	3,40025
0,315898	3,45332
0,309718	3,36643

Lobo Temporal	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,300435	3,37344
0,315982	3,72607
0,318423	3,50692
0,259131	3,28821

Lobo Occipital	
Lado Direito	
FA	ADC
0,443587	2,41095
0,344156	2,83224
0,286884	2,62226
0,33373	2,5219

Lobo Occipital	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,29313	2,69787
0,259191	3,02056
0,244933	2,98457
0,379703	2,86129

Girus Cingulato Posterior	
Lado Direito	
FA	ADC
0,199561	3,40249
0,22228	3,44376
0,200073	3,38131
0,325987	4,29126

Girus Cingulato Posterior	
Lado Esquerdo	
FA	ADC
0,166613	3,38769
0,138765	3,41537
0,110362	3,77008
0,248203	3,21997

ANEXO II - TESTES ESTATÍSTICOS

TESTE DE KRUSKAL-WALLIS

Test Statistics^{a,b}

	Chi-Square	df	Asymp.Sig.
Lobo Parietal FA esq	,332	2	,615
Lobo Parietal FA dir	,545	2	,760
Lobo Parietal FA total	,156	2	,925
Lobo Parietal ADC esq	,759	2	,684
Lobo Parietal ADC dir	,562	2	,755
Lobo Parietal ADC total	,106	2	,948
Lobo Frontal FA esq	1,780	2	,411
Lobo Frontal FA dir	2,538	2	,281
Lobo Frontal FA total	1,297	2	,523
Lobo Frontal ADC esq	,590	2	,745
Lobo Frontal ADC dir	,590	2	,745
Lobo Frontal ADC total	1,217	2	,544
Áreas Pericalosas FA esq	,247	2	,884
Áreas Pericalosas FA dir	,456	2	,796
Áreas Pericalosas FA total	,490	2	,783
Áreas Pericalosas ADC esq	2,212	2	,331
Áreas Pericalosas ADC dir	3,733	2	,155
Áreas Pericalosas ADC total	3,483	2	,175
Joelho do Corpo Calos FA total	1,271	2	,530
Joelho do Corpo Calos ADC total	,666	2	,717
Esplénio do Corpo Calos FA total	,544	2	,762
Esplénio do Corpo Calos ADC total	3,775	2	,151
Cápsula Interna FA esq	,992	2	,609
Cápsula Interna FA dir	6,589	2	,037
Cápsula Interna FA total	2,702	2	,259
Cápsula Interna ADC esq	,549	2	,760
Cápsula Interna ADC dir	,545	2	,762
Cápsula Interna ADC total	,247	2	,884
Lobo Occipotal FA esq	,771	2	,680
Lobo Occipotal FA dir	,032	2	,984
Lobo Occipotal FA total	,868	2	,648
Lobo Occipotal ADC esq	1,608	2	,448
Lobo Occipotal ADC dir	,822	2	,663
Lobo Occipotal ADC total	,141	2	,932
Lobo Temporal FA esq	3,916	2	,141
Lobo Temporal FA dir	3,433	2	,180
Lobo Temporal FA total	4,110	2	,128
Lobo Temporal ADC esq	,156	2	,925
Lobo Temporal ADC dir	,590	2	,745
Lobo Temporal ADC total	,666	2	,717
Girus Cingulato Posterior FA esq	1,472	2	,479
Girus Cingulato Posterior FA dir	,179	2	,915
Girus Cingulato Posterior FA total	,441	2	,802
Girus Cingulato Posterior FA esq	1,516	2	,469
Girus Cingulato Posterior FA dir	1,238	2	,539
Girus Cingulato Posterior FA total	2,757	2	,252

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUPO

TESTE MANN-WHITNEY

LADO DIREITO

Percentiles

GRUPO			Percentiles		
			25 (Q1)	50 (Q2)	75 (Q3)
Weighted Average(Definition 1)	Lobo Parietal FA dir	MCI	,2021	,3064	,3801
		Pré-MCI	,2634	,3113	,3437
		Controlo	,2625	,3123	,3447
	Lobo Parietal ADC Dir	MCI	2,8015	2,8365	3,0568
		Pré-MCI	2,6417	2,8599	3,1776
		Controlo	2,6873	2,7848	3,2131
	Lobo Frontal FA Dir	MCI	,2699	,3259	,3754
		Pré-MCI	,2561	,2846	,3478
		Controlo	,3221	,3374	,4254
	Lobo Frontal ADC Dir	MCI	2,8232	3,0474	3,2760
		Pré-MCI	2,4989	3,1099	3,2283
		Controlo	2,5218	2,9702	3,1582
	Áreas Pericalosas FA dir	MCI	,2851	,3067	,3493
		Pré-MCI	,2987	,3271	,3698
		Controlo	,2970	,3305	,3390
	Áreas Pericalosas ADC dir	MCI	3,4183	3,8290	3,9118
		Pré-MCI	2,9024	3,2489	3,2918
		Controlo	2,8228	3,3782	4,0021
	Cápsula Interna FA Dir	MCI	,3019	,3154	,3220
		Pré-MCI	,3153	,3911	,4655
		Controlo	,3300	,4117	,5687
	Cápsula Interna ADC dir	MCI	3,2020	3,2567	3,3108
		Pré-MCI	2,6127	3,1351	3,3595
		Controlo	2,3278	3,2919	3,6451
	Lobo Occipital FA dir	MCI	,2986	,3389	,4187
		Pré-MCI	,2907	,3802	,4046
		Controlo	,2879	,3652	,4209
	Lobo Occipital ADC dir	MCI	2,4387	2,5721	2,7797
		Pré-MCI	2,4378	2,6024	2,7313
		Controlo	2,4261	2,7358	2,8660
	Lobo Temporal FA Dir	MCI	,3113	,3380	,4238
		Pré-MCI	,3602	,3776	,4336
		Controlo	,4020	,4054	,4599
	Lobo Temporal ADC dir	MCI	3,3749	3,4268	3,7786
		Pré-MCI	2,8138	3,3965	3,5473
		Controlo	2,5160	3,4275	3,5749
	Girus Cingulato Posterior FA dir	MCI	,1997	,2112	,3001
		Pré-MCI	,1715	,2429	,2429
		Controlo	,1411	,2974	,2974
	Girus Cingulato Posterior FA dir	MCI	3,3866	3,4231	4,0794
		Pré-MCI	2,7200	3,3542	3,4861
		Controlo	2,6200	3,1326	3,9399

MCI VS PRÉ-MCI

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA dir	10,000	,000	1,000
Lobo Parietal ADC dir	10,000	,000	1,000
Lobo Frontal FA dir	7,000	-,735	,462
Lobo Frontal ADC dir	8,000	-,490	,624
Áreas Pericalosas FA dir	7,000	-,735	,462
Áreas Pericalosas ADC dir	1,000	-2,205	,027
Cápsula Interna FA dir	4,000	-1,470	,142
Cápsula Interna ADC dir	7,000	-,735	,462
Lobo Occipital FA dir	10,000	,000	1,000
Lobo Occipital ADC dir	10,000	,000	1,000
Lobo Temporal FA dir	5,000	-1,225	,221
Lobo Temporal ADC dir	7,000	-,735	,462
Girus Cingulato Posterior FA dir	9,000	-,245	,806
Girus Cingulato Posterior ADC dir	6,000	-,980	,327

MCI VS CONTROLO

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA dir	14,000	,000	1,000
Lobo Parietal ADC dir	9,000	-,945	,345
Lobo Frontal FA dir	10,000	-,756	,450
Lobo Frontal ADC dir	10,000	-,756	,450
Áreas Pericalosas FA dir	12,000	-,378	,705
Áreas Pericalosas ADC dir	10,000	-,756	,450
Cápsula Interna FA dir	,000	-2,646	,008
Cápsula Interna ADC dir	13,000	-,189	,850
Lobo Occipital FA dir	13,000	-,189	,850
Lobo Occipital ADC dir	11,000	-,567	,571
Lobo Temporal FA dir	6,000	-1,512	,131
Lobo Temporal ADC dir	11,000	-,567	,571
Girus Cingulato Posterior FA dir	10,000	-,756	,450
Girus Cingulato Posterior ADC dir	9,000	-,945	,345

PRÉ-MCI VS CONTROLO

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA dir	15,000	-,406	,685
Lobo Parietal ADC dir	16,000	-,244	,808
Lobo Frontal FA dir	8,000	-1,543	,123
Lobo Frontal ADC dir	16,000	-,244	,808
Áreas Pericalosas FA dir	16,000	-,244	,808
Áreas Pericalosas ADC dir	12,000	-,893	,372
Cápsula Interna FA dir	13,000	-,731	,465
Cápsula Interna ADC dir	14,000	-,568	,570
Lobo Occipital FA dir	16,000	-,244	,808
Lobo Occipital ADC dir	12,000	-,893	,372
Lobo Temporal FA dir	10,000	-1,218	,223
Lobo Temporal ADC dir	16,000	-,244	,808
Girus Cingulato Posterior FA dir	17,000	-,081	,935
Girus Cingulato Posterior ADC dir	16,000	-,244	,808

LADO ESQUERDO

GRUPO			Percentiles		
			25 (Q1)	50 (Q2)	75 (Q3)
Weighted Average(Definition 1)	Lobo Parietal FA esq	MCI	,2450	,3123	,3535
		Pré-MCI	,2286	,2810	,3136
		Controlo	,2042	,2870	,3526
	Lobo Parietal ADC esq	MCI	2,7825	2,9653	3,1042
		Pré-MCI	2,9011	3,0711	3,2599
		Controlo	2,7932	2,9989	3,6483
	Lobo Frontal FA esq	MCI	,3279	,3620	,3833
		Pré-MCI	,2863	,3451	,3685
		Controlo	,2943	,3158	,3572
	Lobo Frontal ADC esq	MCI	2,6160	3,1195	3,5525
		Pré-MCI	2,6830	2,8855	3,0522
		Controlo	2,6695	2,8746	3,2360
	Áreas Pericalosas FA esq	MCI	,2166	,2685	,3502
		Pré-MCI	,2537	,2817	,3185
		Controlo	,2414	,3140	,3600
	Áreas Pericalosas ADC esq	MCI	3,4351	3,7439	3,7861
		Pré-MCI	2,9198	3,2869	3,3812
		Controlo	2,7434	3,7773	4,0312
	Cápsula Interna FA esq	MCI	,3833	,4162	,4331
		Pré-MCI	,4115	,4328	,5643
		Controlo	,3803	,4814	,6032
	Cápsula Interna ADC esq	MCI	3,0242	3,0497	3,1392
		Pré-MCI	2,6219	3,1915	3,2244
		Controlo	2,2381	2,9323	3,5402
	Lobo Occipital FA esq	MCI	,2485	,2762	,3581
		Pré-MCI	,2467	,3393	,3809
		Controlo	,2632	,2980	,3490
	Lobo Occipital ADC esq	MCI	2,7387	2,9229	3,0116
		Pré-MCI	2,7121	2,8537	2,9836
		Controlo	2,5055	2,8045	2,9813
	Lobo Temporal FA esq	MCI	,2695	,3082	,3178
		Pré-MCI	,3102	,3445	,3861
		Controlo	,2736	,3660	,4270
	Lobo Temporal ADC esq	MCI	3,3095	3,4402	3,6713
		Pré-MCI	2,7838	3,4611	3,5853
		Controlo	2,5976	3,4216	3,8020
	Girus Cingulato Posterior FA esq	MCI	,1175	,1527	,2278
		Pré-MCI	,1275	,2106	,3142
		Controlo	,2008	,2255	,2589
	Girus Cingulato Posterior FA esq	MCI	3,2619	3,4015	3,6814
		Pré-MCI	2,6537	3,2872	3,3522
		Controlo	2,4596	3,3506	3,8790

MCI VS PRÉ-MCI

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA esq	6,000	-,980	,327
Lobo Parietal ADC esq	6,000	-,980	,327
Lobo Frontal FA esq	5,000	-1,225	,221
Lobo Frontal ADC esq	6,000	-,980	,327
Áreas Pericalosas FA esq	9,000	-,245	,806
Áreas Pericalosas ADC esq	2,000	-1,960	,050
Cápsula Interna FA esq	8,000	-,490	,624
Cápsula Interna ADC esq	5,000	-1,225	,221
Lobo Occipital FA esq	7,000	-,735	,462
Lobo Occipital ADC esq	7,000	-,735	,462
Lobo Temporal FA esq	2,000	-1,960	,050
Lobo Temporal ADC esq	8,000	-,490	,624
Girus Cingulato Posterior FA esq	7,000	-,735	,462
Girus Cingulato Posterior ADC esq	4,000	-1,470	,142

MCI VS CONTROLO

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA esq	12,000	-,378	,705
Lobo Parietal ADC esq	11,000	-,567	,571
Lobo Frontal FA esq	8,000	-1,134	,257
Lobo Frontal ADC esq	12,000	-,378	,705
Áreas Pericalosas FAesq	12,000	-,378	,705
Áreas Pericalosas ADC esq	14,000	,000	1,000
Cápsula Interna FA esq	8,000	-1,134	,257
Cápsula Interna ADC esq	12,000	-,378	,705
Lobo Occipital FA esq	11,000	-,567	,571
Lobo Occipital ADC esq	8,000	-1,134	,257
Lobo Temporal FA esq	6,000	-1,512	,131
Lobo Temporal ADC esq	13,000	-,189	,850
Girus Cingulato Posterior FA esq	7,000	-1,323	,186
Girus Cingulato Posterior ADC esq	12,000	-,378	,705

PRÉ-MCI VS CONTROLO

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA esq	13,000	-,731	,465
Lobo Parietal ADC esq	17,000	-,081	,935
Lobo Frontal FA esq	17,000	-,081	,935
Lobo Frontal ADC esq	17,000	-,081	,935
Áreas Pericalosas FA esq	15,000	-,406	,685
Áreas Pericalosas ADC esq	13,000	-,731	,465
Cápsula Interna FA esq	17,000	-,081	,935
Cápsula Interna ADC esq	16,000	-,244	,808
Lobo Occipital FA esq	14,000	-,568	,570
Lobo Occipital ADC esq	13,000	-,731	,465
Lobo Temporal FA esq	13,000	-,731	,465
Lobo Temporal ADC esq	17,000	-,081	,935
Girus Cingulato Posterior FA esq	16,000	-,244	,808
Girus Cingulato Posterior ADC esq	14,000	-,568	,570

TOTAL

GRUPO			Percentiles		
			25 (Q1)	50 (Q2)	75 (Q3)
Weighted Average(Definition 1)	Lobo Parietal FA total	MCI	,2650	,2850	,3538
		Pré-MCI	,2500	,2950	,3275
		Controlo	,2450	,2950	,4050
	Lobo Parietal ADC total	MCI	2,8075	2,9175	3,0500
		Pré-MCI	2,7750	3,0900	3,1525
		Controlo	2,7550	2,7950	3,2950
	Lobo Frontal FA total	MCI	,2987	,3450	,3800
		Pré-MCI	,2700	,3250	,3525
		Controlo	,3200	,3350	,3800
	Lobo Frontal ADC total	MCI	2,7188	3,0850	3,4138
		Pré-MCI	2,5900	3,0050	3,1350
		Controlo	2,5600	2,9200	3,1300
	Áreas Pericalosas FA total	MCI	,2512	,2850	,3488
		Pré-MCI	,2775	,3050	,3450
		Controlo	,2500	,3300	,3550
	Áreas Pericalosas ADC total	MCI	3,4263	3,7925	3,8400
		Pré-MCI	2,9150	3,3000	3,3150
		Controlo	2,7250	3,5800	4,0150
	Joelho do Corpo Caloso FA total	MCI	,2760	,4375	,5908
		Pré-MCI	,3902	,4753	,4874
		Controlo	,3841	,5456	,6567
	Joelho do Corpo Caloso ADC total	MCI	3,5184	4,2068	5,1931
		Pré-MCI	3,3323	3,8479	4,1683
		Controlo	3,5170	3,9338	4,0245
	Esplénio do Corpo Caloso FA total	MCI	,3114	,4095	,5105
		Pré-MCI	,2270	,3800	,5517
		Controlo	,2515	,4527	,6652
	Esplénio do Corpo Caloso ADC total	MCI	4,1435	5,0138	6,0326
		Pré-MCI	3,1874	4,4415	4,8838
		Controlo	3,3395	3,7865	4,8784
	Cápsula Interna FA total	MCI	,3425	,3650	,3762
		Pré-MCI	,3625	,4100	,5150
		Controlo	,3550	,4500	,6000
	Cápsula Interna ADC total	MCI	3,1163	3,1475	3,2275
		Pré-MCI	2,6175	3,1750	3,2875
		Controlo	2,2600	3,2300	3,6600
	Lobo Occipital FA total	MCI	,2738	,3275	,3625
		Pré-MCI	,2675	,3700	,3875
		Controlo	,2950	,3050	,3600
	Lobo Occipital ADC total	MCI	2,5888	2,7450	2,8938
		Pré-MCI	2,5775	2,7450	2,8475
		Controlo	2,4700	2,7150	2,9650
	Lobo Temporal FA total	MCI	,2937	,3300	,3663
		Pré-MCI	,3375	,3600	,4075
		Controlo	,3550	,3850	,4450
	Lobo Temporal ADC total	MCI	3,3675	3,5225	3,6138
		Pré-MCI	2,8000	3,4300	3,5675
		Controlo	2,6100	3,4250	3,6850

Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer

Girus Cingulato	MCI	,1613	,1825	,2638
Posterior FA total	Pré-MCI	,1500	,2150	,2775
	Controlo	,1800	,1950	,2800
Girus Cingulato	MCI	3,4038	3,5025	3,7100
Posterior ADC	Pré-MCI	2,6875	3,3300	3,4125
total	Controlo	2,5550	3,2400	3,6650

MCI VS PRÉ-MCI

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA total	8,500	-,369	,712
Lobo Parietal ADC total	6,500	-,861	,389
Lobo Frontal FA total	6,000	-1,001	,317
Lobo Frontal ADC total	7,000	-,735	,462
Áreas Pericalosas FA total	6,500	-,861	,389
Áreas Pericalosas ADC total	1,000	-2,205	,027
Joelho do Corpo Caloso FA total	10,000	,000	1,000
Joelho do Corpo Caloso ADC total	7,000	-,735	,462
Esplénio do Corpo Caloso FA total	9,000	-,245	,806
Esplénio do Corpo Caloso ADC total	3,000	-1,715	,086
Cápsula Interna FA total	4,000	-1,476	,140
Cápsula Interna ADC total	8,000	-,490	,624
Lobo Occipital FA total	6,000	-,980	,327
Lobo Occipital ADC total	8,000	-,490	,624
Lobo Temporal FA total	5,000	-1,225	,221
Lobo Temporal ADC total	6,000	-,980	,327
Girus Cingulato Posterior FA total	10,000	,000	1,000
Girus Cingulato Posterior ADC total	2,000	-1,960	,050

MCI VS CONTROLO

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA total	13,000	-,189	,850
Lobo Parietal ADC total	13,000	-,189	,850
Lobo Frontal FA total	14,000	,000	1,000
Lobo Frontal ADC total	8,000	-1,136	,256
Áreas Pericalosas FA total	12,000	-,379	,705
Áreas Pericalosas ADC total	11,000	-,567	,571
Joelho do Corpo Caloso FA total	8,000	-1,134	,257
Joelho do Corpo Caloso ADC total	11,000	-,567	,571
Esplénio do Corpo Caloso FA total	12,000	-,378	,705
Esplénio do Corpo Caloso ADC total	5,000	-1,701	,089
Cápsula Interna FA total	6,500	-1,427	,154
Cápsula Interna ADC total	13,000	-,189	,850
Lobo Occipital FA total	13,500	-,095	,925
Lobo Occipital ADC total	13,000	-,189	,850
Lobo Temporal FA total	4,000	-1,890	,059
Lobo Temporal ADC total	12,000	-,378	,705
Girus Cingulato Posterior FA total	10,000	-,759	,448
Girus Cingulato Posterior ADC total	10,000	-,756	,450

PRÉ-MCI VS CONTROLO

	Mann-Whitney U	Z	Asymp.Sig.(2-tailed)
Lobo Parietal FA total	15,000	-,407	,684
Lobo Parietal ADC total	16,000	-,244	,807
Lobo Frontal FA total	11,500	-,980	,327
Lobo Frontal ADC total	17,000	-,081	,935
Áreas Pericalosas FA total	17,000	-,081	,935
Áreas Pericalosas ADC total	12,000	-,893	,372
Joelho do Corpo Caloso FA total	13,000	-,731	,465
Joelho do Corpo Caloso ADC total	15,000	-,406	,685
Esplénio do Corpo Caloso FA total	13,000	-,731	,465
Esplénio do Corpo Caloso ADC total	17,000	-,081	,935
Cápsula Interna FA total	16,500	-,163	,871
Cápsula Interna ADC total	14,000	-,568	,570
Lobo Occipital FA total	13,500	-,651	,515
Lobo Occipital ADC total	16,000	-,244	,808
Lobo Temporal FA total	11,500	-,976	,329
Lobo Temporal ADC total	16,000	-,244	,808
Girus Cingulato Posterior FA total	15,500	-,325	,745
Girus Cingulato Posterior ADC total	14,000	-,568	,570